



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**ELASTOGRAFÍA CUANTITATIVA TIPO ARFI: VALORES
NORMALES EN NIÑOS SANOS EN HÍGADO Y BAZO Y SU
UTILIDAD EN NIÑOS CON ENFERMEDAD HEPÁTICA
ASOCIADA A FIBROSIS QUÍSTICA**

MEMORIA TESIS DOCTORAL

TERESA MARÍA CAÑAS MACIÁ

Madrid, 2016

**MEMORIA DE TESIS DOCTORAL PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA.**

Madrid 2016

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

DOCTORANDA:

TERESA MARÍA CAÑAS MACIÁ.

TÍTULO:

Elastografía de cuantificación tipo ARFI: valores normales en niños sanos en hígado y bazo y su utilidad en niños con enfermedad hepática asociada a Fibrosis Quística.

DIRECTORAS DE TESIS:

Dra. Dña. Teresa Fontanilla.

Doctora en Medicina y Cirugía.

Adjunta de la Sección de Radiología Abdominal. Servicio de Radiodiagnóstico.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Profesora Asociada Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Dra. Dña. Enriqueta Román

Doctora en Medicina y Cirugía.

Jefa de Servicio de Pediatría

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Profesora Asociada Departamento de Pediatría

Universidad Autónoma de Madrid

Dra. Dña. Concepción González Hernando

Doctora en Medicina y Cirugía.

Jefa de Servicio de Radiodiagnóstico

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Profesora Asociada Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

A mis padres, que son mi ejemplo a seguir

Agradecimientos

La idea de esta tesis surgió de María Miralles y Teresa Fontanilla. Teresa es una apasionada de la ecografía y María de la radiología pediátrica. A las dos tengo que agradecerles que me animaran y guiaran en este proyecto que abarca temas tan bonitos como la pediatría, la ecografía y una técnica novedosa, la elastografía. Enseguida se unieron Enriqueta Román y Concha González, a las que tengo que agradecer su colaboración, experiencia, y la búsqueda de posibles líneas de investigación; y por supuesto se unió mi madre. Ha sido un lujo y una experiencia preciosa trabajar con ella. Sin su estadística, su paciencia, sus ideas y su dedicación, esta tesis no habría salido adelante.

Hasta que se ha podido terminar la tesis el camino ha sido largo, con buenos momentos como los viajes a congresos presentando los resultados y hasta un premio. Pero también ha habido momentos que hacían pensar que la tesis no iba a terminar nunca: como pasar la aprobación de los revisores de la revista *Pediatric Radiology* o encontrar un proyecto en el que aplicar la técnica de elastografía en pediatría. Es aquí donde tengo que agradecer a Alberto Mingo, quien me puso en contacto con la casa comercial de Siemens y me animó a solicitar un ecógrafo con elastografía para el Hospital Niño. Y por supuesto tengo que agradecer a Gloria Gómez Mardones, Jefa de Radiología del Hospital Niño Jesús, que insistió y removió cielo y tierra para conseguirlo. Gracias a ellos y a Rosana Muñoz Codoceo, Gastroenteróloga Pediátrica del Hospital Niño Jesús, que se entusiasm  con el proyecto, me puso todas las facilidades y me transmitió su entusiasmo, se pudo realizar el estudio de la elastografía en niños con Fibrosis Quística.

También tengo que agradecer al Servicio de Pediatría del Hospital Puerta de Hierro, a Patricia Alonso y a María Victoria Jiménez por su colaboración.

A Mercedes, que me ayudó a cuadrarlo todo para poder hacer todas las elastograf as en una semana.

A mis compañeros del Niño Jesús, por cubrirme mientras me dedicaba a hacer las elastograf as.

A Mari Carmen, por esa actitud tan positiva que hace el trabajo mucho más fácil.

Agradecimientos

A Daniel Azorín por ser tan amable y cederme las imágenes de Anatomía Patológica.

A mi familia, mis amigos (Rosaura, Arancha, Laura “Rizos”, Prado, las “Chicas de Oro”, Jesús, Calvo...) porque han creído en mí y me han animado y a Dani, no sólo por la portada.

Y, por último, a los niños. Tanto a los del Hospital Puerta de Hierro como a los niños con fibrosis quística del Hospital Niño Jesús por su actitud y colaboración.

ABREVIATURAS

Abreviaturas

ALT: Alaninaaminotransferasa

AMP: Adenosínmonofosfato

ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse

AST: Aspartatoaminotransferasa

BL: Bilirrubina

Criterios ALARA: As Little As Reasonably Aachievable

CFTR: Proteína reguladora transmembrana de la Fibrosis Quística

CMV: Citomegalovirus

EFSUMB: European Federation of Societies for ultrasound in Medicine and Biology

EHAFAQ: Enfermedad hepática asociada a Fibrosis Quística

FA: Fosfatasa alcalina

FQ: Fibrosis Quística

GGT: gamma glutamiltranspeptidasa

GPP: Gradiente de presión portal

HTP: Hipertensión portal

IMC: Índice de masa corporal

kPa: kilopascal

LHD: Lóbulo hepático derecho

LHI: Lóbulo hepático izquierdo

IC: Intervalo de confianza

MEC: Matriz extracelular

mmHg: milímetros de mercurio

m/s: metros por segundo

OMS: Organización Mundial de la Salud

p: Probabilidad

Abreviaturas

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

pSWE: point SWE

ROI: Región de interés

SD: Desviación típica

SWE: shear wave elastography

TE: Elastografía transitoria

TGF: Factor de crecimiento tisular

TIMP: Inhibidor tisular metaloproteasas

UDCA: ácido ursodeoxicólico

VC: Velocidad de cizallamiento

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1 Hepatopatía	9
2.1.1 <i>Histología hepática</i>	11
2.1.2 <i>Fibrosis hepática</i>	13
2.1.3 <i>Biopsia hepática</i>	17
2.2 Enfermedad hepática asociada a Fibrosis Quística.....	18
2.2.1 <i>Epidemiología de la afectación hepática</i>	19
2.2.2 <i>Etiopatología de la EHAFQ</i>	19
2.2.3 <i>Manifestaciones clínicas</i>	20
2.2.4 <i>Hallazgos Histológicos</i>	21
2.2.5 <i>Hallazgos ecográficos asociados a EHAFQ</i>	22
2.2.6 <i>Diagnóstico de la EHAFQ</i>	24
2.2.7 <i>Tratamiento de la EHAFQ</i>	26
2.3 Técnicas no invasivas de diagnóstico de fibrosis hepática	27
2.3.1 <i>Marcadores serológicos</i>	27
2.3.1.1 <i>Marcadores serológicos directos</i>	27
2.3.1.2 <i>Marcadores serológicos indirectos</i>	28
2.3.2 <i>Técnicas de elastografía</i>	28
2.3.2.1 <i>Elastografía cualitativa</i>	31
2.3.2.2 <i>Elastografía cuantitativa</i>	33
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	43
4. OBJETIVOS	47
5. HIPÓTESIS.....	47
6. MATERIAL.MÉTODOS.RESULTADOS.ARTICULOS PUBLICADOS	51
6.1 <i>Artículo 1: Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a linear probe</i>	54
6.2 <i>Artículo 2: Normal values of spleen stiffness in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI): comparison between two ultrasound</i>	

<i>transducers</i>	<i>65</i>
<i>6.3 Artículo 3: Hepatic and splenic Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) shear wave velocity elastography In children with liver disease associated with cystic fibrosis.....</i>	<i>75</i>
7. DISCUSIÓN.....	85
<i>7.1 Artículo 1: Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a linear probe</i>	<i>87</i>
<i>7.2 Artículo 2: Normal values of spleen stiffness in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI): comparison between two ultrasound transducers</i>	<i>94</i>
<i>7.3 Artículo 3: Hepatic and splenic Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) shear wave velocity elastography In children with liver disease associated with cystic fibrosis.....</i>	<i>99</i>
8. LIMITACIONES	103
9. CONCLUSIONES.....	107
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
11. ANEXOS.....	121
<i>Anexo I. Aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Puerta de Hierro.....</i>	<i>123</i>
<i>Anexo II. Consentimiento Informado para Elastografía en niños sanos</i>	<i>127</i>
<i>Anexo III. Consentimiento Informado para la extracción de sangre del Cordón umbilical</i>	<i>137</i>
<i>Anexo IV. Aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Niño Jesús.....</i>	<i>143</i>
<i>Anexo V. Consentimiento Informado para Elastografía en niños con Fibrosis Quística.....</i>	<i>149</i>
<i>Anexo VI. Premio Philips de Ultrasonografía</i>	<i>157</i>

RESUMEN

1 RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La biopsia hepática es la prueba *gold estándar* para la cuantificación y estadificación de la fibrosis hepática. Sin embargo, es una prueba invasiva que presenta riesgos y complicaciones. Por ello, se han investigado métodos no invasivos de cuantificación de fibrosis, entre los que se encuentran las técnicas de elastografía. Point Shear Wave Elastography/Acousitic Radiation Force Impulse (pSWE/ARFI) es una técnica de elastografía integrada en un ecógrafo que estudia la elasticidad de los tejidos mediante la medición de la velocidad de cizallamiento (VC) en una región de interés (ROI). La VC se relaciona con las propiedades visco-elásticas de los tejidos: a mayor rigidez mayor VC. pSWE/ARFI hepática y esplénica ha demostrado ser útil en el estudio de fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica y en el diagnóstico de sus complicaciones. Hay pocos trabajos publicados en niños. El primer objetivo es establecer los valores normales de la elasticidad hepática y esplénica en niños sanos mediante pSWE/ARFI y el segundo objetivo es estudiar la utilidad de pSWE/ARFI hepática y esplénica en el diagnóstico de la enfermedad hepática asociada a Fibrosis Quística (EHAFQ).

PACIENTES. MÉTODOS. Entre los meses de Febrero y Mayo de 2012, se estudiaron 60 niños sanos en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda con edades comprendidas entre 1 día y 14 años a los que se les realizó pSWE/ARFI hepática y esplénica. Se realizaron 5 medidas de VC en cada lóbulo hepático con cada transductor (4C1 y 9L4) y 5 medidas en el bazo, también con los dos transductores. Se calculó la media y la desviación típica para cada lóbulo. Los resultados se expresaron en metros/segundo (m/s)

En el mes de Junio de 2015 se estudiaron 72 niños con diagnóstico de FQ en el Hospital Universitario Infantil Niño Jesús a los que se les realizó pSWE/ARFI hepática y esplénica. 23 de los niños tenían EHAFQ según los criterios diagnósticos de la Dra. Colombo et al (1).

RESULTADOS: Estos trabajos están recogidos en los tres artículos que componen esta tesis:

1. Fontanilla T, Cañas T, Maciá A, Alfageme M, Gutiérrez Junquera C, Malanana A, Luz Cilleruelo M, Román E, Miralles M. Normal values of liver

shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a linear probe. *Ultrasound Med Biol* 2014 Mar;40(3):470-7

2. Cañas T, Fontanilla T, Miralles M, Maciá A, Malalana A, Román E. Normal values of spleen stiffness in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI): comparison between two ultrasound transducers. *Pediatr Radiol*. 2015 Aug;45(9):1316-22.

3. Cañas T, Maciá A, Muñoz RA, Fontanilla T, González P, Miralles M, Gómez G. Hepatic and splenic Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) shear wave velocity elastography in children with liver disease associated with cystic fibrosis *Biomed Research International*, vol.2015, article ID 517369, 7 pages, 2015 <http://dx.doi.org/10.1155/2015/517369>

Un resumen de los dos primeros artículos fue presentado al Premio Philips de Ultrasonografía, en su vigésima séptima edición (2013), obteniendo el Primer Áccesit del mismo.

CONCLUSIÓN: Se han establecido los valores normales de la elasticidad hepática y esplénica en niños sanos mediante un método de imagen no invasivo (pSWE/ARFI).

Los niños con criterios clínicos de EHAFQ tenían valores más altos de VC hepática respecto al grupo control, por lo que ARFI hepática es útil en la detección de enfermedad hepática asociada a fibrosis quística en nuestra muestra de pacientes. Los valores de ARFI esplénico son más altos en los niños con Fibrosis Quística, sin que este hallazgo tenga repercusión clínica, ya que los pacientes no tenían plaquetopenia ni más infecciones

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

Hay muchas enfermedades pediátricas que pueden afectar al hígado. Entre ellas están las enfermedades metabólicas, congénitas, autoinmunes, y virales. Estas enfermedades se pueden cronificar y complicar con fibrosis hepática(2). Esto lleva asociado un aumento de la morbilidad, mortalidad y del gasto sanitario. Por este motivo cuantificar el grado de fibrosis es importante, ya que éste se relaciona con el pronóstico de la enfermedad y determina el manejo de los pacientes.

En el momento actual, la biopsia hepática es la prueba *gold estándar* para la cuantificación y estadificación de la fibrosis hepática. Sin embargo, es una prueba invasiva que presenta riesgos y complicaciones, como es el riesgo de hemorragia(3). Esta es la razón por la que se ha favorecido la investigación de métodos no invasivos de cuantificación de fibrosis, entre los que se encuentra la elastografía.

Las técnicas de elastografía estudian la elasticidad de los tejidos mediante la evaluación de sus propiedades mecánicas que se relacionan con la rigidez. Su aplicación clínica se basa en el hecho de que la fibrosis y otras situaciones patológicas aumentan la rigidez de los tejidos y por tanto disminuyen su elasticidad. Algunas de estas técnicas están integradas en un ecógrafo. La ecografía es una prueba de imagen que no utiliza radiaciones ionizantes, algo de especial importancia en la población pediátrica donde la exposición a la radiación merece una consideración especial debido a que(4):

- Los niños son más sensibles a la radiación que los adultos, como se demuestra en los estudios epidemiológicos de poblaciones expuestas
- La esperanza de vida es mayor, por lo tanto, tienen un período más prolongado para que aparezcan los efectos de la radiación

En pediatría, la exposición a la radiación de las técnicas de imagen se rige por los criterios ALARA, que es la abreviatura en inglés de “As Little As Reasonably Achievable” y traducido al español “tan baja como razonablemente sea posible”.

Introducción

La ecografía, además de ser una técnica de imagen que no usa radiación ionizante, aporta información morfológica (imagen en escala de grises) y hemodinámica (Doppler color y Doppler pulsado). Incorporando la técnica de elastografía en el ecógrafo, se obtiene una nueva información adicional sobre las características mecánicas de los tejidos (Fig. 1).

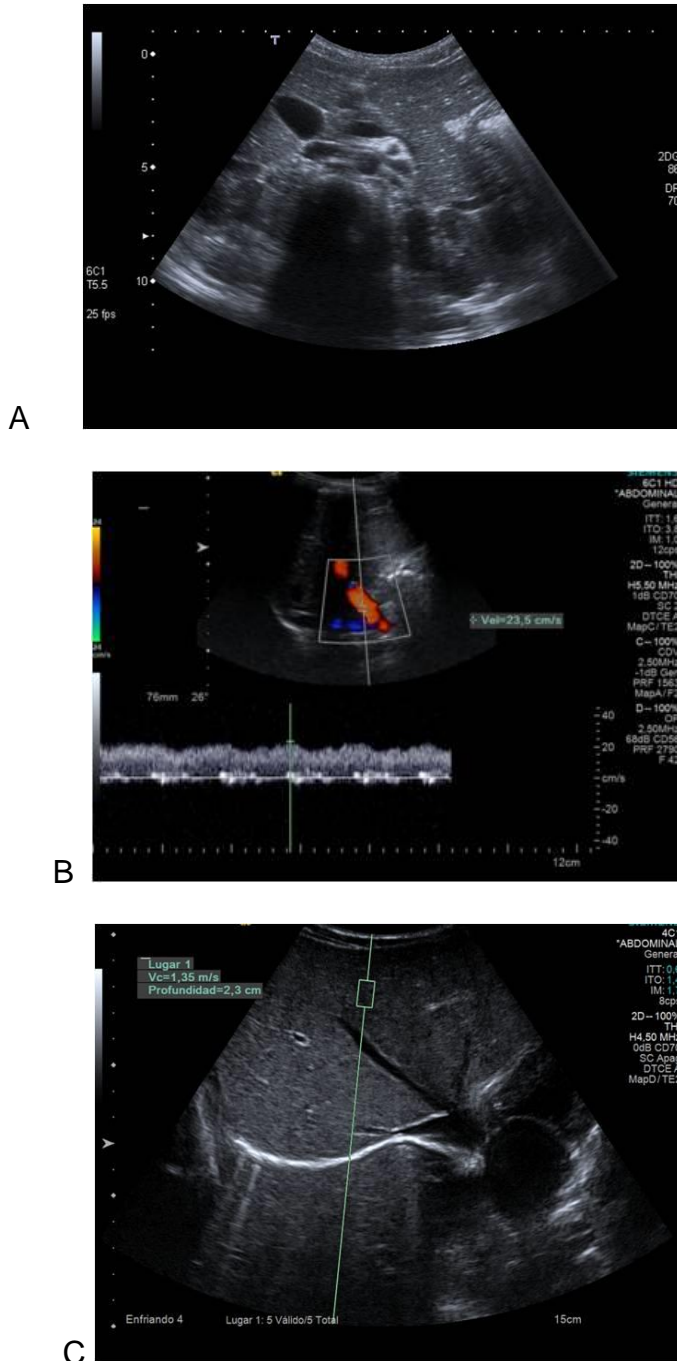


Fig. 1. A) Ecografía abdominal en escala de grises. B) Ecografía Doppler de la vena porta C) Elastografía hepática.

Por todo esto la elastografía es una herramienta muy útil que tiene potencialmente muchas aplicaciones en el manejo clínico rutinario de los pacientes con hepatopatía.

Aunque la mayoría de los trabajos publicados están enfocados al estudio de hepatopatía crónica por virus C en adultos y validan la utilidad de la elastografía en estos pacientes, hay otras situaciones aparte de la fibrosis hepática que pueden elevar los valores de la elastografía. Estas son: la presencia de inflamación, congestión hepática y colestasis (Fig. 2). En el seguimiento de los pacientes con hepatitis aguda, ya sea de causa viral, alcohólica o autoinmune, se ha encontrado que cuando las transaminasas se normalizan se reducen los valores de la elasticidad hepática.

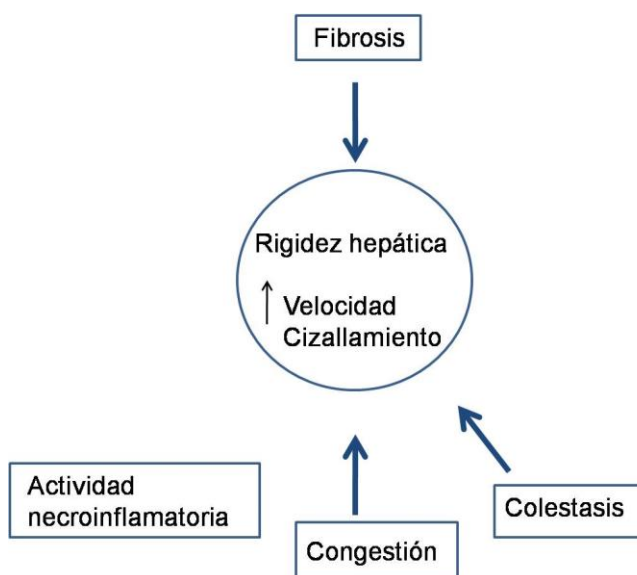


Fig. 2. Factores que influyen en la rigidez hepática

2.1 HEPATOPATÍA

La hepatopatía se define como la alteración de la función hepática, independientemente de su causa(5). Puede ser aguda, si la duración es menor de 6 meses, o crónica si es mayor de 6 meses. Las causas más frecuentes de hepatopatía aguda en los niños son la infección por virus hepatotropos, virus de afectación sistémica como el virus de Ebstein Bar (VEB),citomegalovirus(CMV) o adenovirus, los medicamentos, y el hígado graso no alcohólico(5).

Introducción

Las causas de hepatopatía crónica(2) las podemos dividir en 3: pre-hepáticas, hepáticas y post-hepáticas. Tabla 1.

Tabla 1 Causas de hepatopatía crónica en pediatría. Tabla adaptada de Pariente et. al(2)

PREHEPÁTICA	HEPÁTICA			POSTHEPÁTICA
Obstrucción de la vena porta extrahepática	Pre-sinusoidal	Post-sinusoidal		Enfermedad venoclusiva Budd-Chari Cardiaca
	-Esclerosis hepatoportal -Fibrosis hepática congénita	CIRROSIS BILIAR Atresia vía biliar Fibrosis quística Colangitis esclerosante Síndrome de Alagille Déficit $\alpha 1$ antitripsina Colestasis parenteral CIRROSIS POST-NECRÓTICA Hepatitis neonatal Hepatitis autoimmune Hepatitis viral	METABÓLICAS Enfermedad de Wilson Enfermedad colágeno Esteatohepatitis no alcohólica	

En adultos, las causas hepáticas son las más frecuentes debido a la alta prevalencia de hepatopatía alcohólica y de infección por virus hepatotropos, en

especial del virus C en Occidente y del virus Ben Oriente. En niños, las causas extrahepáticas tienen especial importancia, debido a la obstrucción de la vena porta extrahepática, principalmente en relación con trombosis de la vena umbilical tras cateterismo umbilical. Dentro de las causas hepáticas, la atresia de vías biliares es la causa más frecuente de hepatopatía crónica en niños.

Por otro lado, la frecuencia de esteatopatía no alcohólica(5) está aumentando tanto en adultos como en niños. Esto es debido al aumento de la obesidad, que es el trastorno nutricional más frecuente y que en los países desarrollados ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) epidemia global. La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

2.1.1 Histología hepática:

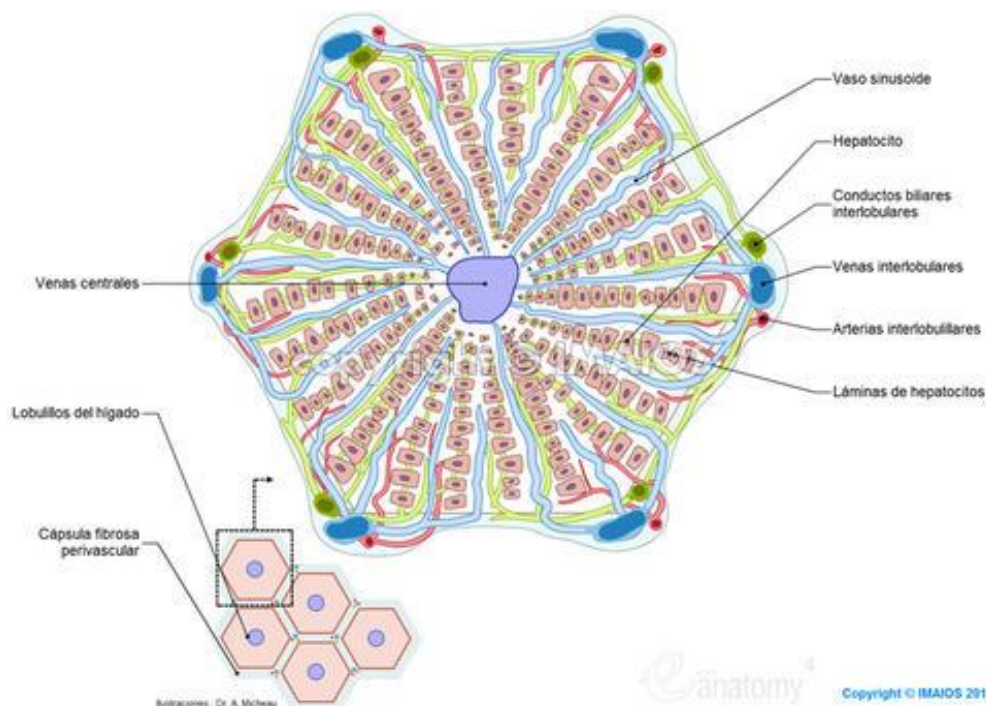


Fig. 3. Esquema del lobulillo hepático. Imagen extraída de IMAIOS.com.

En el hígado sano, la unidad histológica es el lobulillo hepático(6), (Fig. 3) que corresponde a subunidades hexagonales formadas por hepatocitos que se

Introducción

disponen en forma radiada en torno a una vena central o vena centrolobulillar, ubicada en el centro del lobulillo.

Los espacios porta o tríadas, se localizan en los ángulos de los lobulillos hepáticos, y están constituidos por una rama de la arteria hepática, una de la vena porta, un capilar linfático y un conductillo biliar.

Las sinusoides hepáticos son capilares que se disponen entre las láminas de hepatocitos. La sangre fluye desde las tríadas hasta la vena central.

El espacio de Disse es un estrecho espacio perisinusoidal que se encuentra entre la pared de los sinusoides y las láminas. Contiene una membrana basal como matriz compuesta por colágeno no fibrilar tipos IV, VI y XIV y conocida como matriz extracelular (MEC)

Hay seis tipos diferentes de células en el hígado: hepatocito, colangiocito, células estrelladas o de Ito, células de Kupffer, células endoteliales sinusoidales y las células de Pit.

Las células estrelladas o de Ito, son las encargadas de coordinar el espacio extracelular y almacenar Vitamina A (retinol). Se localizan en el espacio de Disse.

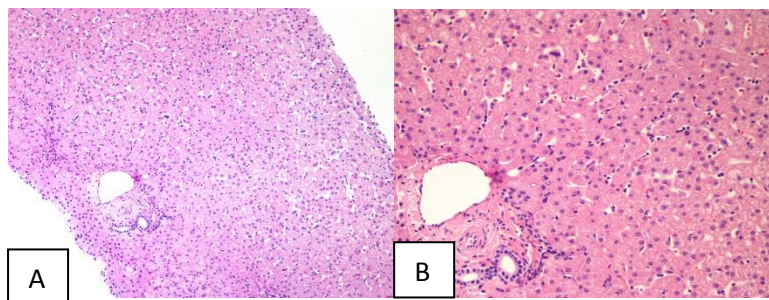


Fig. 4. A) Parénquima hepático normal. Se aprecia un espacio porta en el que se observa la triada portal (vena, arteria y ducto) bien conformada y sin alteraciones. El lobulillo está constituido por trabéculas hepatocitarias de 1-2 células de grosor, separadas por sinusoides. No se observa esteatosis, colestasis ni siderosis. B) Imagen a mayor aumento del parénquima hepático normal. Imágenes cedidas por el Dr. Daniel Azorín. Servicio de Anatomía Patológica Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

2.1.2 Fibrosis hepática:

La fibrosis(7) es el mecanismo de respuesta a un daño tisular, en el que se produce un exceso de colágeno (I, II, III y IV), glicoproteínas (ácido hialurónico, laminina, fibronectina) y proteoglicanos en la matriz extracelular. En el tejido sano existe un equilibrio entre la síntesis y degradación de este material. La fibrosis aparece cuando se altera este equilibrio.

La activación de las células estrelladas es el paso crítico de la fibrogenesis (Fig. 5)

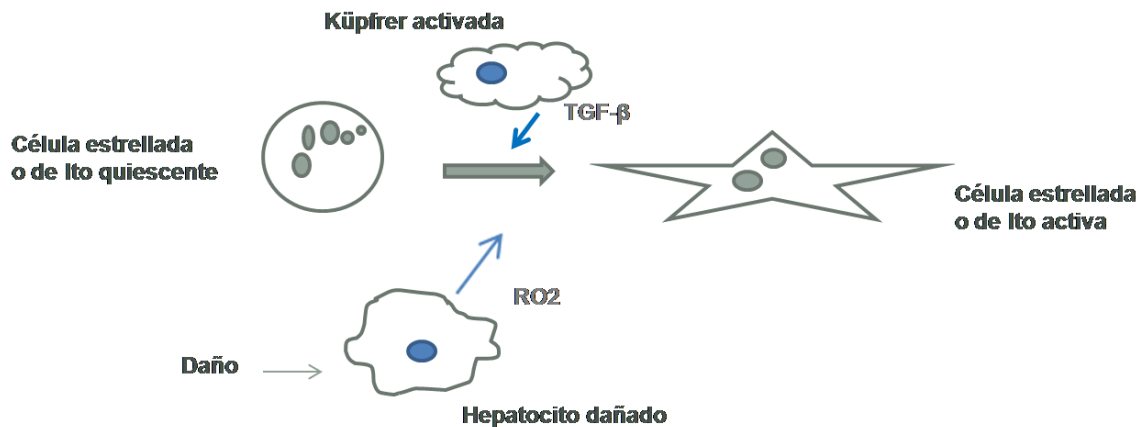


Fig. 5. Activación de la célula estrellada

Las células de Ito se activan como consecuencia del daño producido por las enfermedades crónicas del hígado. El daño crónico en el hepatocito cursa con un proceso inflamatorio que activa el sistema inmune, liberando citoquinas y factores de crecimiento que activan a estas células, como son el factor de crecimiento tisular β , ($TGF\ \beta$) y el factor de crecimiento tisular α ($TNF\ \alpha$). Como consecuencia de su activación, cambia su fenotipo, adquieren mayor contractilidad y unas características similares a los miofibroblastos. Las consecuencias generales de su activación son dos: La capacidad de activar la formación de colágeno tipo I y II, formador de fibras en la matriz extracelular y su capacidad contráctil, que contribuye al aumento de la resistencia vascular y a la hipertensión portal. Las células activas se acumulan en las áreas dañadas

y atraen moléculas de adhesión y secretan citoquinas con propiedades inflamatorias

En etapas iniciales, la fibrosis se produce en los espacios de Disse, pero con la progresión de la enfermedad se desarrollan tractos fibrosos que condicionan la distorsión de la arquitectura del órgano cuyo estado final es la cirrosis, que implica un deterioro funcional. En la cirrosis existe una distorsión generalizada del hígado, con nódulos de regeneración, distorsión de la arquitectura y bandas de colágeno(7). Se puede clasificar en compensada, cuando todavía no se han desarrollado complicaciones y el paciente puede no tener síntomas, y descompensada, cuando se desarrollan complicaciones como: ascitis, encefalopatía y sangrado digestivo. Cuando aparecen las complicaciones, hay pocas opciones de tratamiento, y la única alternativa definitiva es el trasplante hepático.

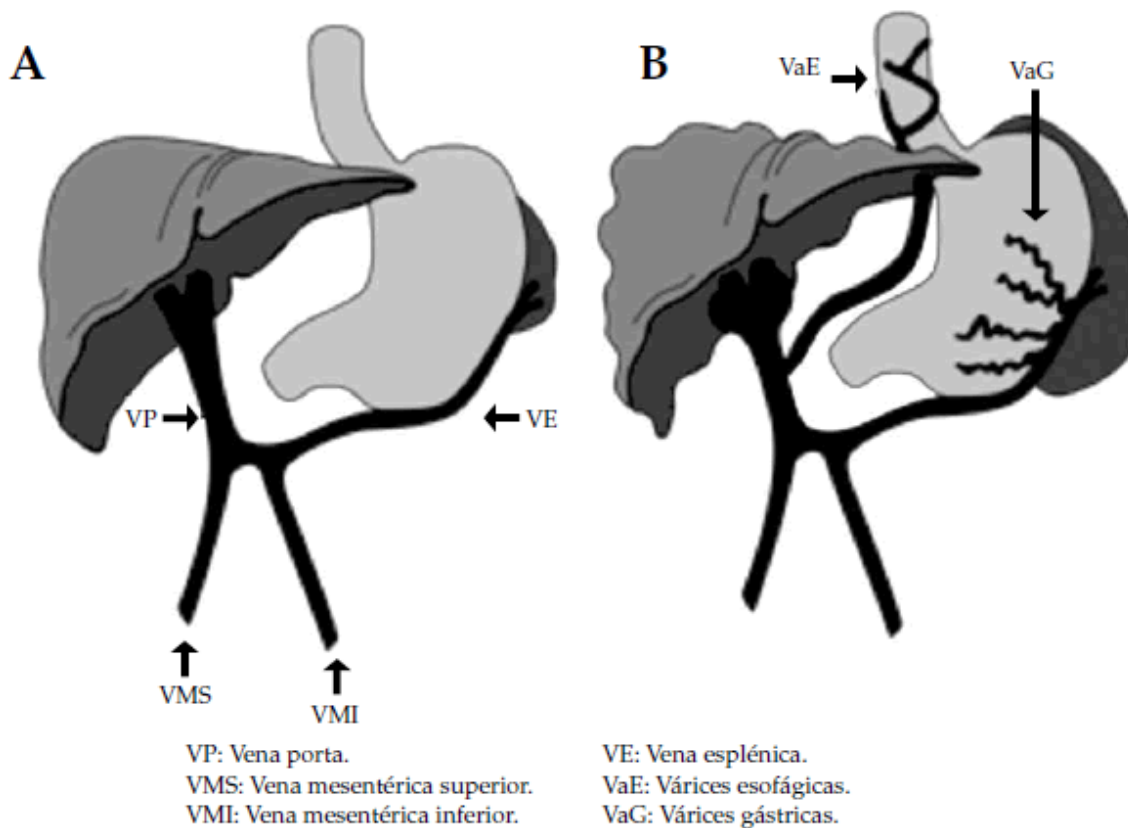


Fig. 6. Esquema de la circulación portal. A) sistema portal normal. B) Hígado cirrótico. Formación de varices y esplenomegalia. Imagen obtenida de Costaguta et. al(8)

Las complicaciones son consecuencia del síndrome de hipertensión portal (HTP), que se define como el aumento en el gradiente de la presión portal (GPP). Este gradiente es la diferencia entre la presión en la vena porta y la vena cava inferior. La vena porta es la encargada de llevar al hígado el principal aporte sanguíneo al hígado, que procede del tracto gastrointestinal y del bazo (Fig. 6) Constituye 2/3 partes del aporte sanguíneo hepático. La presión portal es el resultado del flujo sanguíneo, la resistencia vascular estática, y la resistencia dinámica. La resistencia vascular estática es secundaria a la distorsión arquitectural del hígado y la resistencia dinámica es secundaria al tono vascular sinusoidal. En condiciones normales, el GPP se encuentra entre 1 y 5 milímetros de mercurio (mmHg). Se denomina hipertensión portal a la elevación por encima de los valores normales, e hipertensión portal clínicamente significativa cuando se eleva por encima de 10 mmHg(6) medida mediante cateterismo, que es cuando aparecen las complicaciones. Su incremento da lugar a la aparición de esplenomegalia y al desarrollo de colaterales a distintos niveles: repermeabilización de venas paraumbilicales (ligamento falciforme) en esófago distal (varices esofágicas y gástricas), en el canal anal (varices ano rectales) y en la pared abdominal y el retroperitoneo, con la aparición de shunt portosistémicos. (Fig. 6). Cuando la presión se eleva por encima de 12mmHg se puede producir la rotura de las varices esofágicas, que se manifiesta con hemorragia digestiva alta(9).

Es importante estimar la fibrosis hepática porque en etapas tempranas de la enfermedad, en las que el paciente está asintomático, la aparición de la fibrosis es un factor pronóstico, ya que el proceso suele ser progresivo. En este sentido, hay estudios en pacientes adultos que demuestran la relación entre la rigidez esplénica y la fibrosis hepática(10), entre la rigidez esplénica y la hipertensión portal(11,12), y la rigidez esplénica y la presencia de varices esofágicas(11,13) y su riesgo de sangrado, de manera que conocer la elasticidad esplénica podría servir también de marcador de fibrosis hepática y predecir el riesgo de complicaciones

La fibrogénesis hepática es un proceso dinámico, distinto en cada paciente, por lo que requiere controles sucesivos. El grado de la enfermedad está relacionado con la velocidad de progresión de ésta a estadios finales y

determina la indicación del tratamiento. Por otro lado, se ha descrito que los tratamientos antivirales pueden frenar la fibrosis e incluso revertirla parcialmente. Por ello, conocer el grado de fibrosis hepática, cuantificarla y controlarla es fundamental ya que establece el pronóstico de la enfermedad y el manejo terapéutico(14). Las técnicas de elastografía pueden jugar un papel muy importante en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, ya que son técnicas no invasivas y objetivas de cuantificación de la afectación hepática(15).

Por otra parte hay estudios en pacientes adultos que demuestran la relación entre la rigidez esplénica y la fibrosis hepática (9), entre la rigidez esplénica y la hipertensión portal (10,11), y la rigidez esplénica y la presencia de varices esofágicas (10,12) y su riesgo de sangrado, de manera que conocer la elasticidad esplénica podría servir también de marcador de fibrosis hepática y predecir el riesgo de complicaciones.

La enfermedad hepática crónica asociada a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales indicaciones de trasplante hepático. El VHC se divide en 7 genotipos cada uno con varios subtipos. El genotipo 1 es el más frecuente en Europa. Hasta ahora, los tratamientos aprobados en Europa para la hepatopatía crónica por VHC eran: Interferón Pegilado, ribavirina, tres inhibidores de la proteasa activos frente al genotipo 1 (NS3/4A, boceprevir y teleprevir) y un inhibidor de la proteasa (simeprevir) autorizado para los genotipos 1 y 4. Debido a las moderadas tasas de eficacia y a los efectos adversos, en el momento actual hay en desarrollo un gran número de fármacos frente al VHC que tratan de ser más efectivos y mejor tolerados. Sofosbuvir es un inhibidor de la polimerasa NS5B que se utiliza en combinación con otros fármacos. Es el primer antiviral de acción directa con actividad frente a todos los genotipos, con poca toxicidad, y que reduce el tiempo de tratamiento, y que presenta elevadas tasas de respuesta viral sostenida(16). Se ha descrito que las técnicas de elastografía, además de ser útiles en el diagnóstico de la fibrosis por virus C, lo son en la monitorización del tratamiento. En concreto se han descrito valores más bajos de velocidad de cizallamiento (VC) hepática en los pacientes que tienen respuesta viral

sostenida, respecto a los que no la tienen, hallazgo que podría traducir disminución de la fibrosis(17)

2.1.3 Biopsia hepática:

La técnica gold estándar para conocer el grado de fibrosis es la biopsia hepática. Normalmente se realiza por vía percutánea bajo control ecográfico, que permite la elección del lugar de la punción. Aporta información sobre el grado de fibrosis, la actividad necroinflamatoria, la presencia de esteatosis y sobre la etiología del daño hepático(14). La escala METAVIR(18) es la escala histológica más utilizada a nivel internacional para el estudio histológico del hígado, y está validada en pacientes con hepatopatía crónica VHC. Valora el grado de fibrosis con la letra F y la actividad histológica con la letra A. Establece 5 estadios: F0 no fibrosis, F1 fibrosis leve, F2 fibrosis significativa, F3 fibrosis avanzada y F4 cirrosis. (Tabla 2) La presencia de fibrosis en estados F2 o superior tiene repercusión clínica, ya que es indicación de tratamiento

Tabla 2. Escala METAVIR

F: GRADO DE FIBROSIS	A: ACTIVIDAD HISTOLÓGICA
F0: Hígado sano	A0: Sin actividad
F1: Fibrosis portal sin septos	A1: Leve
F2: Fibrosis portal con algunos septos	A2: Moderada
F3: Múltiples septos	A3: Severa
F4: Cirrosis	

Sin embargo, aunque la biopsia es considerada la técnica de elección para el diagnóstico de la fibrosis hepática, presenta una serie de limitaciones(3,14), como que es una técnica invasiva, con riesgo de complicaciones como son el sangrado y la infección, que puede requerir ingreso hospitalario. En niños

requiere sedación. Además, tiene un 20% de variabilidad interobservador y en enfermedades en las que la afectación del hígado sea parcheada, se puede sobrediagnosticar o infradiagnosticar la enfermedad al biopsiarse un área del parénquima representativo de la enfermedad predominante. Por otro lado, al ser una técnica invasiva, tiene una utilidad limitada en el seguimiento de los pacientes y en la valoración de la respuesta al tratamiento. Debido a estas limitaciones, no es una técnica idónea de screening de la enfermedad, ni de monitorización, por lo que se han investigado técnicas alternativas no invasivas, fáciles de realizar y reproducibles, entre las que se encuentran los marcadores serológicos y las técnicas de elastografía.

2.2 ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A FIBROSIS QUÍSTICA

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva que afecta a 1 de cada 2000-4000 nacidos vivos de raza caucásica. En ella están afectadas las glándulas sudoríparas y mucosas de los aparatos respiratorio, digestivo y reproductor. La gravedad de la enfermedad y su pronóstico está determinada por la afectación pancreática y pulmonar. La afectación pulmonar es la principal causa de mortalidad y se debe a un daño progresivo por la obstrucción bronquial e infecciones de repetición, que progresa hasta el fallo pulmonar(1).

La FQ se produce como resultado de una mutación en el gen que codifica la proteína CFTR (proteína reguladora transmembrana de la FQ) que funciona como un canal de iones de cloro plasma-membrana dependiente de adenosínmonofosfato (AMP) cíclicos. Dicha proteína se expresa en la membrana de las células epiteliales de las glándulas mucosas del tracto respiratorio, digestivo y reproductor y en las glándulas serosas del sudor y de la saliva. La afectación en la función de las glándulas exocrinas, debido a un transporte anómalo del cloro, da lugar a unas secreciones deshidratadas y viscosas que favorecen la obstrucción del órgano y más adelante la sobreinfección. Se han descrito más de 1000 mutaciones del gen que codifica

para esta proteína, que se localiza en el cromosoma 7 banda q31. La mutación DF508 es la más prevalente a nivel mundial(19,20)

Cuando Andersen describió la FQ en 1938, la esperanza de vida era menor de 1 año. Hoy en día está por encima de los 40 años. Este aumento de la supervivencia implica una mayor incidencia de afectación hepática asociada a fibrosis quística que es la segunda causa de mortalidad por detrás del fallo pulmonar (1,19,20).

2.2.1 Epidemiología de la afectación hepática

La enfermedad hepática asociada a FQ (EHAFQ) se produce en 1/3 de los pacientes con FQ, aunque las series muestran una gran variabilidad debido a que no existe un test diagnóstico específico. Se describe una mayor frecuencia de afectación hepática en varones, en pacientes con mutaciones graves, con insuficiencia pancreática, con malnutrición y con antecedente de ileo meconial. No se ha encontrado una mutación específica que se asocie a la afectación hepática(1,19,21). La enfermedad suele aparecer antes de la pubertad y suele tener un curso lento y progresivo.

2.2.2 Etiopatogenia de la EHAFQ

No están claros los mecanismos implicados en la patogenia de la EHAFQ. La CFTR se expresa en la membrana de los canalículos biliares intra y extrahepáticos y de la vesícula biliar, y no se encuentra en el hepatocito. El mal funcionamiento o ausencia de la CFTR hace que los conductos biliares localizados en los espacios porta se obstruyan por una bilis espesa litogénica que enlentece el flujo biliar y produce tapones de moco. Como consecuencia se produce la formación de quistes mucinosos paraductales, fibrosis mural, colestasis crónica, inflamación, proliferación de los ductulos biliares y fibrosis periportal. Estos fenómenos obstructivos favorecen la liberación de ácidos biliares hidrofóbicos que favorecen la lesión hepática. Además, el daño hepático y de la vía biliar conduce a la liberación de citokinas que activan las células estrelladas, implicadas en la fibrosis hepática (19,22)

2.2.3 Manifestaciones clínicas:

Hay distintas posibilidades de manifestación de la enfermedad (Tabla 3) entre las que se incluye(23-25):

-Colestasis neonatal: No es una presentación muy frecuente, aparece en un 2%. En más de la mitad de los casos asocia ileo meconial. Puede simular una atresia de vía biliar. El pronóstico es bueno. Se resuelve con el tiempo dejando grados variables de fibrosis.

-Hepatomegalia asintomática: Forma de presentación más frecuente en la edad escolar y en la pubertad

-Esteatosis hepática: La relación entre esteatosis y enfermedad hepática no está bien establecida. Se da aproximadamente en el 30% de los pacientes. Se cree que la etiología es multifactorial por déficit de ácidos grasos esenciales, factores antioxidantes y carnitina. En otras enfermedades hepáticas como el hígado graso no alcohólico o la cirrosis alcohólica se ha descrito la progresión de la esteatosis a fibrosis, pero no hay evidencia de esta progresión en la EHAFAQ

-Afectación del tracto biliar: En el 30% de los pacientes la vesícula se encuentra contraída y con litiasis en su interior. Este hallazgo suele ser asintomático y sólo en el caso de litiasis sintomáticas u obstructivas está indicada la intervención. La vía biliar intrahepática se puede afectar con estenosis, dilataciones o cálculos, que recuerdan a la colangitis esclerosante.

-Hipertensión portal: Es una complicación que afecta a más del 2% de los pacientes con FQ en la infancia o adolescencia. Esta situación es indicación de trasplante hepático.

Tabla 3. Manifestaciones de la enfermedad EHAFQ(22)

Afectación hepática	Afectación vesícula y vía biliar
Ictericia neonatal prolongada	Microvesícula biliar
Esteatosis hepática	Colelitiasis
Afectación hepática crónica: <ul style="list-style-type: none">- Cirrosis biliar focal- Cirrosis multilobulillar	Colangitis/colecistitis
Hígado cardiaco	Anomalías de la vía biliar
Hepatitis	

2.2.4 Hallazgos histológicos:

La lesión típica es la fibrosis biliar focal (Fig. 7) que histológicamente se caracteriza por obstrucción de los canalículos biliares por material amorfo eosinófilo que produce cambios inflamatorios como colangitis, proliferación ductal y tractos portales fibróticos con la apariencia característica de áreas fibróticas multifocales. En algunos enfermos estas lesiones confluyen y dan lugar a una cirrosis multilobulillar, que histológicamente presenta amplios tractos de tejido fibroso que se extienden desde las áreas portales rodeando a un grupo de lóbulos. No todos los lóbulos se afectan por igual y algunos son relativamente normales. Puede afectarse más el lóbulo izquierdo. La función hepática no suele deteriorarse hasta estadios finales; cuando las lesiones progresan y las alteraciones características de proliferación ductal y tapones de moco inflamatorios (eosinofílicos) se ven oscurecidas por fibrosis extensa, dando lugar a unos hallazgos indistinguibles de otras cirrosis terminales(19)

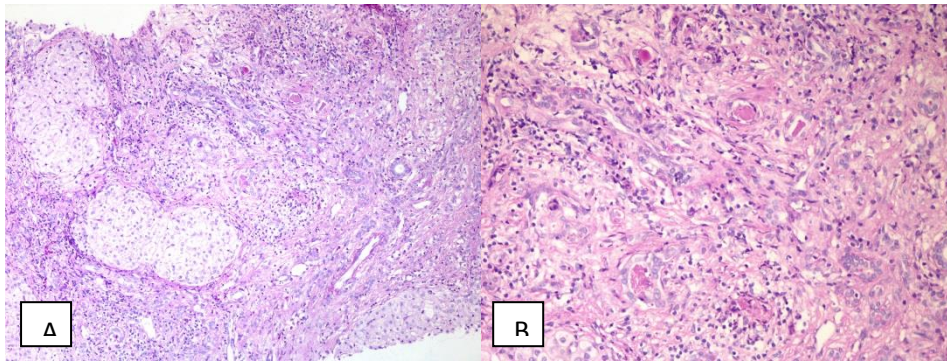


Fig. 7. A) Parénquima hepático desestructurado. Se observa un espacio porta agrandado y con septos fibrosos que engloban hepatocitos. Además, existe un infiltrado inflamatorio y proliferación ductulillar, evidenciándose un material PAS positivo en el interior de la luz de varios de los ductos biliares proliferados. B) Detalle a mayor aumento del espacio porta en el que se observan 4 ductos biliares (3 en la mitad superior de la imagen y 1 en la mitad inferior) con un tapón de material PAS positivo en su luz. Imágenes cedidas por el Dr. Daniel Azorín. Servicio de Anatomía Patológica Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

2.2.5 Hallazgos ecográficos asociados a EHAFQ(23,24):

La EHAFQ se puede manifestar con los siguientes hallazgos ecográficos.

2.2.5.1 Alteraciones vesiculares:

Las alteraciones más frecuentes son la vesícula pequeña (menor de 1.5cm en su eje longitudinal y de 0.5cm en su eje transversal), barro biliar y litiasis, que se dan en el 30% de los pacientes. Estas alteraciones pueden estar presentes independientemente de que haya afectación hepática.

2.2.5.2 Alteraciones biliares:

Dilataciones, estenosis y cálculos, hallazgos similares a los de la colangitis esclerosante.

2.2.5.3 Alteraciones del parénquima hepático:

Se puede afectar de maneras muy variadas que traducen distintos grados de afectación.

Esteatosis: Aumento difuso de la ecogenicidad hepática.

Pérdida de la homogeneidad del parénquima con alteración difusa de su ecogenicidad y presencia de áreas hiperecogénicas mal definidas alternadas con áreas con nódulos hipoecogénicos.

Aumento de la ecogenicidad periportal (espesor mayor de 2mm).

Irregularidad y nodularidad de los márgenes hepáticos, lobulación hallazgos que traducen cirrosis multilobular avanzada.

Distorsión de la anatomía vascular con irregularidad y mala visualización del trayecto de los vasos e improntas en sus bordes, fundamentalmente de las venas suprahepáticas.

Alteración del patrón espectral de las venas suprahepáticas en el estudio Doppler debido a que la alteración de la elasticidad del parénquima hepático junto a las estenosis vasculares que se producen en la evolución de la hepatopatía disminuyen su pulsatilidad. Estos cambios se relacionan directamente con el grado de fibrosis.

2.2.5.4 Hipertensión portal:

Es una complicación que afecta a más del 2% de los pacientes con FQ en la infancia o adolescencia. Los hallazgos ecográficos incluyen:

Aumento progresivo del diámetro de la porta en estudios seriados.

Pérdida de la modulación del espectro portal, y de las venas esplénica y mesentérica superior.

Disminución de la velocidad de flujo portal (la media de las velocidades máximas de un espectro en la vena porta principal en el hilio hepático inferior a 12 cm/ s)

Alteración del sentido de flujo portal, que pasa a ser primero bifásico y finalmente hepatófugo

Colaterales portosistémicas o portoportales. La recanalización de la vena umbilical, las colaterales en territorio esplénico y perivesiculares son las más frecuentes.

Esplenomegalia. Es un dato sensible, pero poco específico para HTP.

Ascitis.

Trombosis u oclusión portal, puede ocurrir en pacientes cirróticos por estancamiento del flujo. Dependiendo del estadio, la oclusión puede ser parcial o total, o sufrir recanalización y transformación cavernomatosa.

2.2.6. Diagnóstico de la EHAFQ

Debido a que la enfermedad hepática es muchas veces subclínica, e incluso puede cursar con pruebas de función hepática normales, el diagnóstico es difícil y la enfermedad puede pasar inadvertida. Las transaminasas aportan información del daño en el hepatocito, y no de la función biliar, por lo que cuando se encuentran elevadas la enfermedad puede estar ya establecida. El diagnóstico precoz es difícil y se necesitan distintas técnicas diagnósticas(1)

El uso de la biopsia hepática es controvertido, porque es una técnica invasiva no exenta de riesgos con un 20% de variabilidad interobservador(3). Además, la fibrosis biliar focal, que es la lesión inicial y patognomónica de EHAFQ es una afectación parcheada, por lo que existe un alto porcentaje de falsos negativos. Por estos motivos la biopsia queda reservada a casos dudosos o ante la sospecha de cirrosis, y no está indicada como técnica de screening de fibrosis(1,26,27).

La determinación analítica seriada de enzimas de necrobiosis (aspartatoaminotransferasa o AST, alaninoaminotransferasa o ALT) y de colestasis (gamma glutamiltranspeptidasa o GGTP y fosfatasa alcalina o FA) permiten detectar afectación hepática no evidente en la exploración. No obstante, estas enzimas no son muy sensibles, y puede haber afectación hepática con enzimas normales.

Dentro de las técnicas de imagen, la ecografía es la más utilizada. Tiene la ventaja de que no utiliza radiación ionizante, lo que es muy importante en la edad pediátrica. Es el método de estudio inicial por su accesibilidad e inocuidad. En base a los hallazgos ecográficos, Williams et al (28) establecieron un sistema de puntuación para valorar la afectación (Tabla 4).

Introducción

Una puntuación de 3 indica normalidad hepática, mayor de 4 hepatopatía y 9 cirrosis. El inconveniente de este test es que es muy específico (91.7%) pero poco sensible (50%), por lo que no es un buen test de screening(29).

Tabla 4. Score ecográfico de Williams(28)

puntos	1	2	3
parénquima	normal	irregular	nodular
Ecogenicidad (fibrosis periportal)	normal	moderada	grave
Borde hepático	liso	irregular	lobulado
puntuación	3(normal)	>4 hepatopatía	9 cirrosis

Hay trabajos que estudian la utilidad de los marcadores serológicos de fibrosis hepática, como el colágeno tipo IV, o el TIMP-1 o prolylhidroxilasa en la detección precoz de EHAHQ(30-32), y describen que sus niveles están elevados en pacientes con EHAHQ. Por otro lado, han observado que los niveles de TIMP-1 y de prolylhidroxilasa están elevados en estadios iniciales de la fibrosis hepática, normalizándose en etapas avanzadas, lo que podría ser de utilidad en el diagnóstico precoz de la enfermedad(31). También hay un trabajo que estudia los niveles de ácido hialurónico en pacientes con FQ, que concluye que los pacientes con criterios clínicos de EHAHQ tienen valores más elevados de ácido hialurónico(32). Otras publicaciones describen la elevación de TIMP-4 y Endoglin (homodímero localizado en la superficie celular y parte del complejo receptor del TGF β) en pacientes con EHAHQ(33). Sin embargo, a pesar de estos resultados, los marcadores serológicos no han sido incorporados a la práctica clínica del seguimiento de los pacientes con FQ(1,26).

Respecto a las técnicas de elastografía, también se ha descrito la utilidad de Fibroscan® y de pSWE/ARFI en la detección de EHAFQ(26,33-37), sin que tampoco estén incorporados a la práctica clínica.

Como no existe una buena correlación entre los hallazgos ecográficos y los hallazgos de laboratorio de función hepática, los criterios diagnósticos se basan en la combinación de hallazgos clínicos, analíticos y de imagen. Esta discrepancia entre la bioquímica y la imagen refleja la naturaleza focal de la enfermedad y la existencia de hígado normofuncionante suficiente a pesar de la fibrosis. Para el diagnóstico de la enfermedad están aceptados los criterios diagnósticos de la Dra. Colombo et al (1) , de forma que se diagnostica la enfermedad si se cumplen dos de los siguientes hallazgos en al menos 2 visitas consecutivas en 1 año:

Hepatomegalia clínica (> 2cm reborde costal derecho) y confirmada por ecografía.

Elevación de enzimas hepáticas (x 2):AST, ALT y GGT

Alteración del patrón ecográfico (el aumento difuso de la ecogenicidad hepática sugestivo de esteatosis, no es criterio diagnóstico).

2.2.7 Tratamiento de la EHAFQ

Hasta finales de los años 80, el tratamiento estaba dirigido a tratar las complicaciones de la hipertensión portal. Actualmente disponemos del ácido ursodeoxicólico que fluidifica la bilis y evita la progresión a cirrosis, del trasplante hepático, en casos de enfermedad severa, y de tratamientos en fase experimental que se basan en la terapia génica como el 5-nucleótido trifosfato o de glibenclamida

El ácido ursodeoxicólico (UDCA) es el único tratamiento utilizado en el momento actual. Su mecanismo de acción no está bien conocido. Se han descrito distintos mecanismos de actuación que incluyen aumento del flujo biliar, reemplazamiento

de los ácidos biliares tóxicos, efecto citoprotector, efecto antioxidante, efecto inmunorregulador y sobre el metabolismo lipídico.

Entre sus efectos, se ha demostrado una disminución de los niveles de AST, ALT y GGT después de 2-12 meses de tratamiento, así como la mejoría en el drenaje biliar (19,21) Sin embargo, no existe evidencia de que la mejoría analítica se correlacione con disminución de la fibrosis y el tratamiento con UDCA no modifica los valores de marcadores de fibrosis hepática, lo que pone en duda su efecto en la fibrosis ya establecida. Tampoco hay evidencia de que tenga efecto sobre la hipertensión portal o en la esperanza de vida. No obstante, dado que es un tratamiento bien tolerado, sin efectos secundarios graves, puede tener un papel en la prevención de la progresión de la EHAHQ(21).

2.3 TÉCNICAS NO INVASIVAS DE DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS HEPÁTICA

Entre las técnicas no invasivas encontramos dos grupos. Los marcadores serológicos y la elastografía.

2.3.1 Los marcadores serológicos se dividen en directos e indirectos (38-40)

2.3.1.1 Los marcadores directos son moléculas de la matriz extracelular (MEC) producidas por las células estrelladas. Se pueden dividir en: moléculas de depósito en la MEC (laminina, procolágeno, ácido hialurónico), moléculas de degradación de la MEC (propéptido amino-terminal tipo III procolágeno, inhibidores tisulares de metaloproteinasas TIMP-1 TIMP-2 y metaloproteinasas) y las citoquinas asociadas a fibrosis hepática (factores de crecimiento tisular TGF alfa, TGF beta, y el factor beta de crecimiento derivado de plaquetas PDGF-BB).

2.3.1.2 Los marcadores indirectos son parámetros que se utilizan de manera rutinaria en el laboratorio. Son enzimas producidas por el parénquima hepático debido al daño directo en el hepatocito o en el colangiocito, (AST, ALT y GGT). También pueden indicar compromiso en la función hepática (Bilirrubina, INR) o la presencia de hipertensión portal (recuento de plaquetas, tiempo de protombina, gamma globulina).

Estos marcadores se pueden combinar mediante modelos estadísticos, dando lugar a puntuaciones compuestas. Entre los índices combinados el Fibrotest® (Biopredictive, Paris, France) fue el primero que combinó los datos de diferentes pruebas. Otros son el índice APRI, el Fibroindex o el índice de Forns(16).

2.3.1.3 Ventajas y limitaciones: Tienen una gran reproducibilidad entre los laboratorios, sin embargo muchos de ellos no están disponibles en todos los hospitales. No son específicos de patología hepática, por lo que puede haber falsos positivos debido a otras patologías concomitantes (41)

2.3.2 Las técnicas de elastografía son un conjunto de técnicas ecográficas que miden la rigidez de los tejidos o de las lesiones (42,43). La idea de la elastografía está basada en la exploración manual del médico, en la que se pueden detectar masas y organomegalias, debido a que muchos procesos tumorales y enfermedades sustituyen el tejido sano por un material de alta densidad que es más rígido que el tejido normal, y que lo hace más duro a la palpación. A continuación se exponen una serie de conceptos que servirán para explicar y comprender las técnicas de elastografía.

La elasticidad es una propiedad física de los materiales que se define como la capacidad que tienen de volver a su forma original, después de aplicar una fuerza que los deforma.

La rigidez es la resistencia que pone un material a la deformación, y se relaciona de manera inversa con la elasticidad. Cuanto más elástico es un tejido, menos rígido es y a la inversa.

La distensión o strain es el cambio de forma que experimenta un material al aplicarle una fuerza. Se expresa como un ratio (ejemplo: longitud por unidad de longitud).

Como los tejidos blandos son materiales muy heterogéneos, para simplificar su estudio se asume que son materiales lineales (la deformidad depende del estrés aplicado) elásticos (el tejido vuelve a su forma original cuando finaliza la fuerza que se le aplicó) e isótropos (las propiedades de los tejidos no dependen de su orientación)

Constante elástica: Cada uno de los parámetros físicamente medibles que caracterizan el comportamiento elástico de un sólido deformable.

El módulo elástico es una constante elástica que describe la tendencia a la deformidad de un objeto. Los materiales más rígidos tienen módulos de elasticidad más elevados.

Hay distintos módulos elásticos:

Módulo de Young (E) o módulo elástico longitudinal. Describe los cambios de longitud que experimenta un objeto cuando está sometido a la acción de tensiones de tracción o de compresión.

Módulo de compresibilidad (K): Describe los cambios de volumen que experimenta un material bajo la acción de esfuerzos (generalmente compresores) que actúan perpendicularmente a su superficie. No implica cambio de forma, tan solo de volumen.

Módulo elástico transversal (G). Describe el cambio de forma que experimenta un material bajo la acción de esfuerzos cortantes o de cizallamiento. No implica cambios de volumen, tan solo de forma. También se le llama módulo elástico tangencial y módulo elástico cortante.

Ley de Hooke: El alargamiento que experimenta un material es directamente proporcional a la fuerza aplicada.

La rigidez de un tejido puede ser definida por su módulo elástico, que es una medida de la resistencia a la deformidad, en compresión/tensión (módulo de Young) y bajo fuerzas de cizallamiento (módulo transversal). Los tejidos con un

módulo elástico elevado, como el músculo y el tejido fibroso, son más resistentes a la deformación que tejidos más blandos como la grasa.

La relación entre estrés y distensión está representada en el Módulo de Young por la siguiente fórmula:

$$E = \sigma / \epsilon$$

Dónde:

E es el módulo de elasticidad longitudinal

σ es la presión ejercida sobre el área de sección transversal del objeto

ϵ es la deformación

El estudio de la elasticidad de un medio mediante ultrasonidos se basa en medir el desplazamiento del tejido ocasionado por una fuerza. La fuerza puede generar dos tipos de onda:

Onda longitudinal o de compresión: Las partículas se mueven en la misma dirección que la propagación de la onda

Onda transversal o de cizallamiento: Las partículas se mueven en dirección perpendicular a la onda.

En base a estas ondas, hay dos grandes grupos de elastografía: elastografía cualitativa o de presión, y elastografía cuantitativa o de onda de cizallamiento. Tabla 5.

Tabla 5. Técnicas de elastografía y las casas comerciales que las fabrican.

ELASTOGRAFIA CUALITATIVA O DE PRESIÓN	ELASTOGRAFÍA CUANTITATIVA O DE ONDA DE CIZALLAMIENTO
Esaote: ElaxtoSonoelastography	
General Electric Healthcare: Logiq™E9	General Electric Healthcare: Logiq™P9
Hitachi Aloka: Real time tissue Elastography	
Mindray: DC-8 Elastography	
Phillips: StrainElastography	Phillips: ElastoPQTechnology
Samsung: ElastoScan	
	Echosens: Elastografía Transitoria (TE)
Siemens: Virtual Touch	Siemens: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
Toshiba: Q elastography	Toshiba: Shear Wave elastography
	Supersonic Imaging: Shear Wave elastography

2.3.2.1 Elastografía Cualitativa o de presión o strain

Es una técnica de imagen para medir la elasticidad de los tejidos integrada en un ecógrafo que estudia la deformidad de un tejido con respecto al medio debido a la aplicación de una presión, compresión mecánica o una vibración. Aporta información cualitativa, no cuantitativa(20). Estiman un índice de deformación, el cual indirectamente caracteriza la rigidez del medio

Los métodos de presión pueden ser externos o internos.

1. Externos: Se aplica una fuerza de compresión directamente sobre la piel.
2. Internos: Se utilizan fuentes biológicas como la respiración o el latido cardiovascular

Técnica: Los equipos que hay en el mercado funcionan con compresión manual mediante la realización por parte del examinador de movimientos regulares y rítmicos perpendiculares a la superficie del cuerpo sin compresión manual

cuando los métodos son de compresión interna. Cuando se realiza un movimiento adecuado, el equipo muestra dos imágenes simultáneamente en tiempo real, la imagen ecográfica convencional en modo B (Brillo) y el área de interés (ROI) de elastografía con un código de colores, superpuesto a la imagen en modo B. (Fig. 8 y 9)

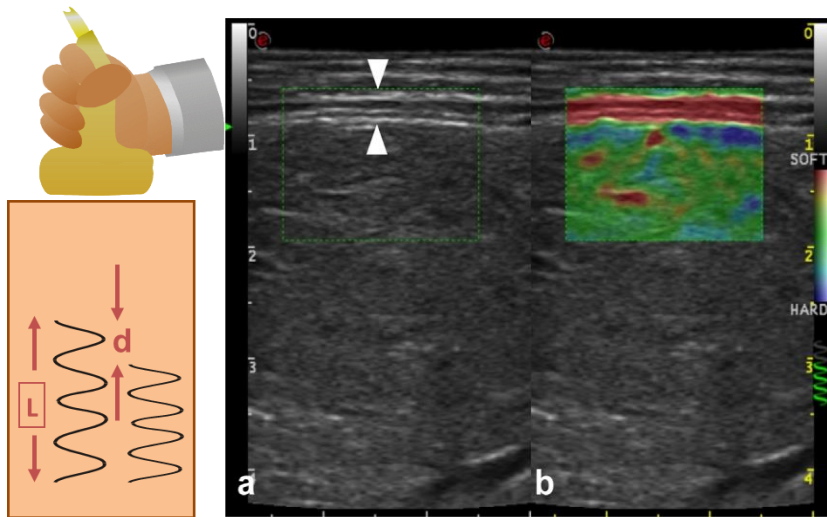


Fig8. Ejemplo de la compresión manual sobre la piel.

Fig. 9. Real time elastography (RTE) del hígado. Hay dos imágenes simultáneas, la imagen a) corresponde con la ecografía en modo B. En la imagen b) se superpone el ROI de elastograma. Imagen obtenida de Paparoet.al(44)

El sistema utiliza un mapa visual o elastograma, para diferenciar las áreas de tejido más duro de las blandas; este mapa es variable en los distintos sistemas comercializados, puede ser un mapa color o en grises.

El estudio de la rigidez mediante elastografía de compresión puede ser cualitativo o semicuantitativo(44).

El estudio cualitativo se realiza de forma subjetiva. Por ejemplo: si en un mapa lo rígido aparece en color azul, el explorador interpretará como rígida una lesión con predominio de color azul. Algunos autores han clasificado las imágenes de color en tres patrones:

1. Uno blando difuso de color homogéneo

2. Patrón intermedio: parcialmente moteado
3. Patrón de tejido duro: muy parcheado.

El estudio semicuantitativo se realiza asignando un valor numérico a cada pixel de color. Hay diferentes técnicas, entre ellas están el histograma, el índice de fibrosis y el elasto ratio. Esta última compara dos ROIS de elastografía, uno en un tejido blando, y otro en el parénquima a estudio. La información que aporta no es cuantitativa, se basa en la medición de ratios al comparar la deformidad de una lesión o tejido con respecto al medio.

Indicaciones: La principal indicación de esta técnica de elastografía es el estudio de las lesiones nodulares en la mama y en el tiroides(45,46), para diferenciar lesiones malignas de benignas. Recientemente se han publicado trabajos en población adulta, que utilizan la elastografía semicuantitativa para el estudio de la fibrosis hepática(47) y su correlación con la biopsia hepática. En niños hay un trabajo publicado de valores normales(48) en población sana.

Ventajas:

- Técnica no invasiva
- Permite un control visual de la toma de medidas
- Está integrado en un ecógrafo, lo que permite en una exploración el estudio morfológico y de elastografía

Limitaciones:

- No es una técnica cuantitativa
- Técnica no estandarizada

2.3.2.2 Elastografía Cuantitativa o de onda de cizallamiento o Shear Wave

La elastografía cuantitativa se basa en la medición de la velocidad de propagación de las ondas transversales, de cizallamiento o Shear Wave. Estas ondas se producen en el proceso de compresión de un tejido y su recuperación a su forma original. Al contrario que el haz de ultrasonidos o las

Introducción

ondas de compresión, las ondas transversales se propagan perpendicular a la dirección del desplazamiento del tejido(42). Las distintas técnicas se basan bien en la propagación de una onda de cizallamiento (Elastografía Transitoria, Point Shear Wave elastography)(Fig. 10) o de un frente de ondas (Shear wave imaging, Shear Wave elastography).

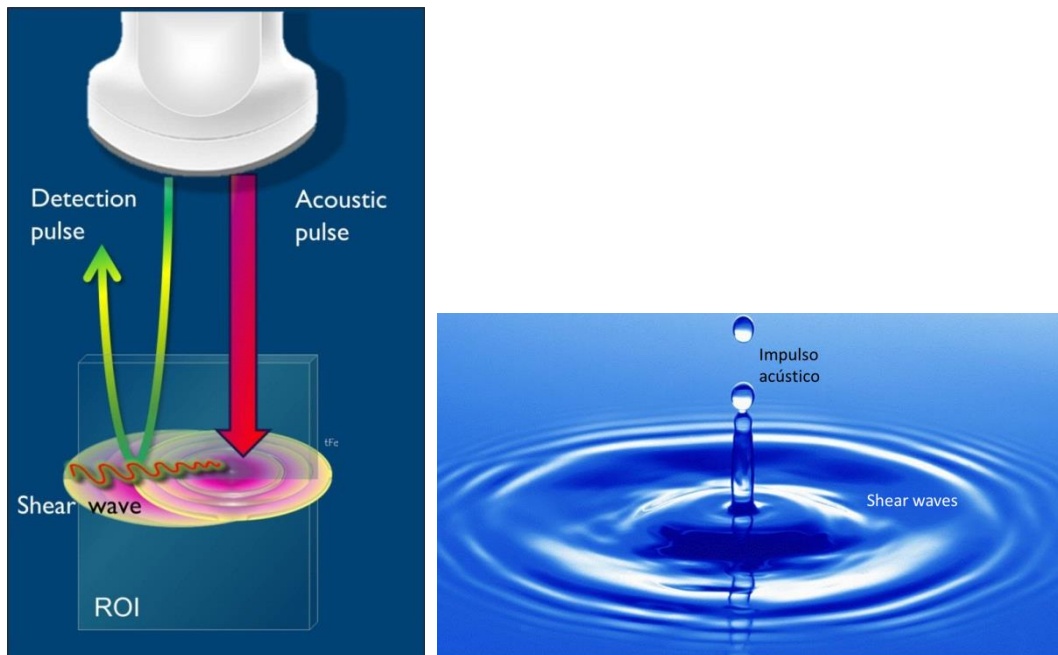


Fig10. Esquemas de la formación de la onda de cizallamiento. Imágenes cedidas por la Dra. Teresa Fontanilla. Departamento de Radiodiagnóstico Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

La velocidad de propagación de la onda transversal se puede relacionar con el módulo de Young a través de la siguiente fórmula:

$$E=3pV_s$$

Donde

E es el módulo de elasticidad longitudinal expresado en Pascales

p es la densidad del tejido

V_s es la velocidad de la onda de cizallamiento.

A continuación se van a explicar las técnicas de elastografía transitoria por ser la técnica de elastografía más empleada y usada de referencia en muchos estudios, y de la point shear elastography (pSWE) tipo ARFI, por ser la empleada en este trabajo. Estas explicaciones están basadas en las guías de la EFSUMB (European Federation of Societies for ultrasound in Medicine and Biology)(10,25)

2.3.2.2.1 ELastografia Transitoria (TE):

La elastografía transitoria (TE), comercializada por EchoSens (Paris, France) con el nombre de Fibroscan®, es la primera técnica de elastografía basada en el estudio de las ondas de cizallamiento(49,50). El Fibroscan® es una técnica ultrasonográfica pero no es una técnica de imagen, ya que no muestra la imagen del hígado. Consta de una sonda de ultrasonidos de 5MHz que está montada sobre el eje de un vibrador que transmite al cuerpo vibraciones de baja frecuencia creando una onda de cizallamiento que se propaga por el tejido. Se obtiene una imagen en modo M del desplazamiento y a partir de la pendiente de la curva se averigua la velocidad de cizallamiento que se mide en un cilindro de 3cm de largo x 1cm de ancho. La velocidad de propagación de la onda es proporcional a la rigidez del tejido. Velocidades más altas se dan en tejidos más duros. La rigidez se estima a partir de la velocidad de cizallamiento y se expresa en kilo pascales (Kpa)(14).

Técnica: El operador suele realizar 10 tandas de compresiones mecánicas en el hipocondrio derecho, a través de un abordaje intercostal, en el área teórica del lóbulo hepático derecho, con el paciente en decúbito supino y el brazo derecho detrás de la cabeza (Fig. 11). Se calcula la mediana y se expresa en unidades de presión, Kpa. Cuanto mayor es la rigidez en Kpa, mayor es la fibrosis hepática. El tiempo de la exploración es de entre 2-5min. El rango de valores de elasticidad abarca desde 2,5 a 75 Kpa. Se considera que la exploración es correcta si el rango intercuartílico no excede el 30% del valor de

la mediana, de manera que no haya excesiva variabilidad de los resultados (14,50).

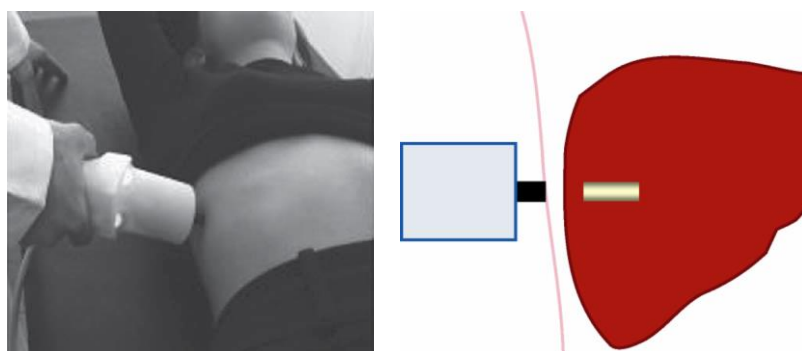


Fig. 11. Medida de la elasticidad hepática mediante Fibroscan® Imagen obtenida de Castera et. al(50,51)

Indicaciones: Es la técnica de elastografía más establecida para estimar el grado de fibrosis hepática tanto en adultos como en niños(49,52,53). Su aplicación fundamental es la estimación del grado de fibrosis hepática en pacientes adultos con hepatopatía crónica virus C (VHC). En pacientes con hepatitis crónica por VHC hay distintos estudios(14,49,54) que correlacionan los valores de elasticidad hepática con Fibroscan y el grado de fibrosis hepática con biopsia tomando como referencia la clasificación Metavir(18) (Tabla 2). Fibroscan® es una técnica útil en el diagnóstico de fibrosis significativa y cirrosis, pero es poco sensible en el diagnóstico de los estadios iniciales de la fibrosis(14). Se ha establecido un valor de corte para la elasticidad que permite distinguir entre pacientes con ausencia o fibrosis leve (F0, F1,) de pacientes con fibrosis significativa (F2). (Tabla 6) Esto tiene importancia clínica, ya que la presencia de fibrosis significativa es indicación de tratamiento. El uso del fibroscan ha permitido reducir el número de biopsias a aproximadamente 1/3.

Introducción

Tabla 6. Relación entre la escala Metavir y los valores de Fibroscan® en pacientes con hepatopatía crónica por VC(41).

Escala Metavir	Valor de Fibroscan®
F0	3Kpa
F2	6,8-7,6Kpa
F4	11-13,6Kpa

En pediatría hay menos trabajos publicados sobre la utilidad de Fibroscan®. En ellos, al igual que en adultos, la elastografía transitoria es útil para la discriminación de fibrosis en pacientes con hepatopatía, y tiene una buena correlación con la biopsia hepática, pudiendo ser de utilidad en la monitorización de la enfermedad(53,55), o en la predicción del riesgo de varices esofágicas (56). También se ha descrito su utilidad en la detección de fibrosis en niños con esteatopatitis no alcohólica en los que se establecen valores de corte para fibrosis moderada y severa(57,58)

Ventajas(41):

- Técnica rápida, no invasiva
- Buena reproducibilidad intra e interobservador

Limitaciones(52):

- La medida se toma siempre en el mismo punto
- Al no ser una técnica de imagen no permite ver la anatomía del tejido estudiado y de este modo evitar estructuras vasculares, vesícula, etc., que pueden dar valores erróneos.
- Uso limitado en pacientes con ascitis o con alto índice de masa corporal,
- Sus valores se pueden ver alterados por unos factores de confusión como son la ausencia de ayuno, la anestesia, la inflamación y el transductor utilizado

2.3.2.2.2 Elastografía Point Shear por fuerzas de radiación acústica (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging Impulse)

pSWE es una técnica de elastografía cuantitativa por onda de cizallamiento disponible en los ecógrafos Siemens S 2000 y S 3000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) (Fig12) equipados con el software específico para la generación y detección de las ondas de cizallamiento Virtual Touch Tissue Quantification. La técnica de Siemens es más conocida como ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse). También está disponible en el ecógrafo iU22 (Philips, Bothell, USA) con el software Elasto Q Philips(16)



Fig.12. Imagen de ecógrafo Siemens S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA)

Mientras se realiza una ecografía en modo B, se selecciona una región de interés (ROI) donde se va a estudiar la elasticidad. El transductor genera un pulso mediante fuerzas de radiación acústica que produce un desplazamiento longitudinal y genera ondas de cizallamiento (o shear wave) que se propagan en el tejido, perpendicular al eje del pulso acústico (Fig10). La velocidad de propagación de la onda de cizallamiento se expresa en metros/segundo(59). La velocidad de propagación aumenta con la rigidez del tejido.

Introducción

Técnica: Con el paciente en decúbito supino, manteniendo la respiración, a través de abordaje intercostal, se toman 10 medidas de velocidad de cizallamiento en el lóbulo hepático derecho, (segmentos V y VIII normalmente), a una profundidad mayor de 1-2 cm de la superficie cutánea(42). El ecógrafo muestra las medidas en una tabla y calcula la media y la desviación típica (Fig.13) Si la medida no es válida, el sistema la deshecha automáticamente. El ROI tiene unas dimensiones fijas. Es una caja que mide 10 x 5mm (L x T) en el caso de la sonda convex y 5x5 mm en la sonda lineal (esta última medida de ROI sólo para Siemens).Fig.14 y 15.

Mediciones de velocidad cortante de abdomen			
Lugar 1		Lugar 2	
Vc (m/s)	Prof (cm)	Vc (m/s)	Prof (cm)
1,08	3,1	1,26	2,6
1,14	3,1	1,28	2,6
1,16	2,8	1,10	3,1
0,97	3,6	0,90	2,3
1,20	3,6	1,04	2,3
0,97	3,9	0,80	3,3
1,01	3,9	1,09	2,5
1,06	2,7	1,05	2,4
1,17	2,8	1,33	2,4
1,28	3,2	1,47	2,9
Mediana	1,11	Mediana	1,10
Media	1,10	Media	1,13
Desv Est	0,10	Desv Est	0,20
RIC	0,16	RIC	0,24
		Estadísticas generales	
Mediana		1,10	Desv Est 0,16
Media		1,12	RIC 0,21
Comentarios			

Fig.13. Tabla con las medidas de la velocidad de cizallamiento.

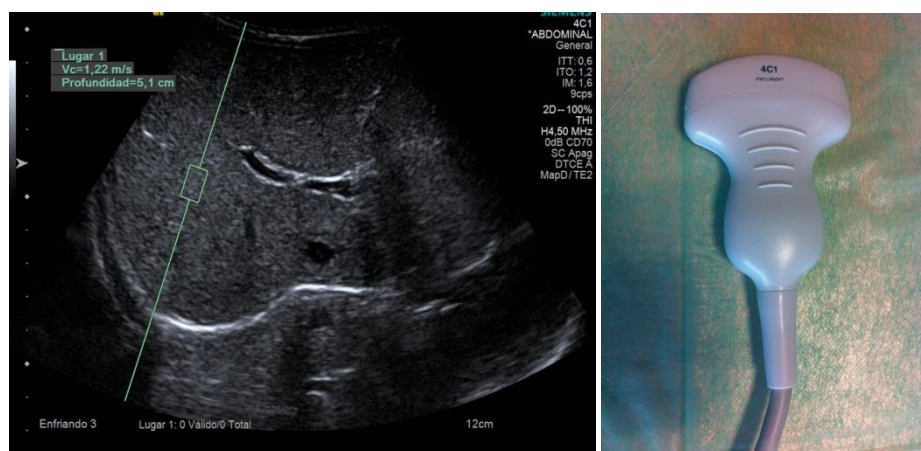


Fig. 14. Ejemplo de ROI de elastografía hepática con sonda convexa (4C1) e imagen de sonda convexa (4C1)

Introducción

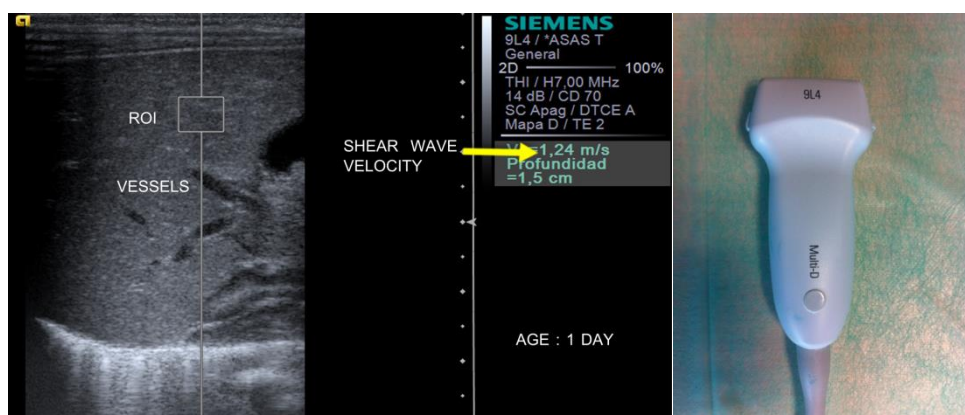


Fig. 15. Ejemplo de ROI de elastografía hepática con sonda lineal (9L4) e imagen de sonda lineal (9L4)

Indicaciones: Es una técnica más reciente que la elastografía transitoria. Al igual que en ésta, la mayoría de lo publicado es en adultos con hepatopatía crónica por virus C(17,59-61). Existen numerosos artículos al respecto en los que se han establecido valores de corte de VC que se relacionan con el grado de fibrosis según la escala Metavir (Tabla 2) (Tabla 7) así como artículos que referencian los valores normales en adultos(62,63). Al igual que con Fibroscan®, con pSWE/ARFI es difícil distinguir entre estadios iniciales de fibrosis.

Tabla 7. Relación entre la escala Metavir y los valores de pSWE/ARFI en pacientes con hepatopatía crónica por VC(59)

Escala Metavir	Valor de pSWE/ARFI
F \geq 2	1,34m/s
F \geq 3	1,55m/s
F=4	1,90m/s

En el momento de empezar este trabajo, encontramos pocos artículos publicados sobre la utilidad de pSWE/ARFI en niños con hepatopatía crónica(35,64-66). En la mayoría de estos trabajos se estudian grupos de

pacientes heterogéneos, con distintas causas de hepatopatía crónica, y comparan la elastografía tipo ARFI con la biopsia hepática, concluyendo al igual que en la población adulta, que es difícil distinguir entre estadios iniciales de fibrosis(F0-F1) con ARFI, pero que es útil en el diagnóstico de estadios avanzados de fibrosis. En el artículo de Monti et. al(35) estudian la utilidad de ARFI hepático en niños con FQ en los que describen valores más altos de VC a medida que aumenta el score ecográfico. En algunos de estos trabajos, comparaban con grupos controles de pacientes sanos (64-66), sin embargo, cuando planteamos esta investigación, no encontramos estudios específicos que establecieran el rango de normalidad de la VC hepática en niños. Más adelante aparecieron algunas publicaciones (67-69) en la que estudiaban los valores normales en niños sanos. También se ha descrito la utilidad de ARFI en el diagnóstico de atresia de vías biliares en neonatos (70), así como en el estudio de fibrosis tras cirugía de atresia de vías biliares(71) y tras el trasplante hepático (72)

Recientemente se han publicado trabajos en adultos en los que los valores de pSWE/ARFI en el hígado y en el bazo pueden predecir el riesgo de hipertensión portal, de aparición varices esofágicas, o de sangrado de las mismas(10-13,73). Pero, al igual que ocurre con el estudio del hígado, en el momento de empezar este trabajo no encontramos trabajos específicos que establecieran el rango de normalidad de la VC esplénica en niños.

Ventajas:

- Técnica rápida no invasiva
- Buena concordancia inter e intraobservador.
- Está integrado en un ecógrafo, lo que permite en una exploración el estudio morfológico y de elastografía del hígado
- Al estar integrado en un ecógrafo, el operador controla donde toma las medidas y evita estructuras vasculares o biliares, y puede dirigir el ROI a una zona de interés.
- Permite tomar las medidas en distintas zonas del hígado, obteniendo así una representación más amplia del hígado.

Introducción

- El movimiento relativo por parte del niño no inhabilita la prueba por lo que no requiere sedación.
- Se puede realizar en pacientes con ascitis, lo que supone una importante ventaja frente al fibroscan

Limitaciones(41):

- La técnica no está tan extensamente validada como la TE
- El tamaño del ROI es fijo y pequeño.
- No está disponible en todos los hospitales
- La actividad inflamatoria y la elevación de las transaminasas puede influir en los valores de VC obteniendo falsos positivos

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La aplicación de la elastografía hepática para el estudio de la hepatopatía crónica en la población pediátrica tiene especial importancia, para evitar la biopsia hepática, que es una técnica invasiva, no exenta de complicaciones y con las limitaciones diagnósticas ya comentadas. Para poder aplicar esta técnica es necesario conocer los valores normales de VC en niños. En el momento que se planteó este trabajo, existían pocos artículos en la bibliografía sobre la utilidad de pSWE/ARFI en población pediátrica con hepatopatía crónica(35,64-66). En algunos de estos trabajos, comparaban los resultados con grupos controles de pacientes sanos (64-66), sin embargo, no encontramos estudios específicos que establecieran el rango de normalidad de la VC hepática en niños.

Normalmente, pSWE/ARFI abdominal se realiza con una sonda convexa (4C1). El uso de una sonda lineal (9L4) permite el estudio de estructuras superficiales como la mama, el tiroides o los músculos. Como en los niños, especialmente en los más pequeños, los órganos son de menor tamaño y más superficiales, consideramos que el transductor lineal podría ser de utilidad en el estudio abdominal. Sin embargo, dado que la frecuencia de las pulsaciones entre los dos transductores es distinta (2.67 MHZ para la sonda convexa, y 4MHZ para la sonda lineal), estimamos oportuno estudiar si había diferencias en las medidas de VC obtenidas con ambos transductores (74,75). El conocer la influencia de cuestiones técnicas tales como el tipo de transductor es importante para optimizar su aplicabilidad, al permitir elegir el transductor idóneo para las distintas edades pediátricas. No hemos encontrado publicaciones que estudien la influencia del transductor utilizado en niños sanos. Hay trabajos que utilizan las dos sondas (68,69) pero en distintos pacientes dependiendo de su edad, por lo que la influencia del tipo de transductor no puede ser estudiada.

Recientemente se han publicado trabajos en adultos en los que los valores de pSWE/ARFI en el hígado y en el bazo pueden predecir el riesgo de hipertensión portal, de aparición varices esofágicas, o de sangrado de las mismas(10-13,73). El conocer los valores de VC esplénica en niños sanos es

importante para poder aplicar la técnica en casos patológicos. Pero, al igual que ocurre con el estudio del hígado, en el momento de empezar este trabajo no encontramos trabajos específicos que establecieran el rango de normalidad de la VC esplénica en niños. En el transcurso de este trabajo apareció una publicación que estudiaba los valores de normalidad de la VC esplénica, pero en el que no se estudiaba la influencia del transductor utilizado (69).

La enfermedad hepática asociada a FQ es la segunda causa de mortalidad en estos pacientes. Su prevalencia exacta no se conoce ya que puede cursar de forma asintomática. Oscila entre un 13-25%. El diagnóstico precoz es difícil debido a que no existe un test específico, y hay una discrepancia entre los hallazgos ecográficos, de laboratorio y la clínica. La biopsia hepática, al ser una prueba invasiva, y dada la afectación parcheada de la enfermedad, no está indicada como técnica de screening. Por todo ello, consideramos que las técnicas de elastografía, tanto hepática como esplénica, pueden ser de utilidad en el diagnóstico precoz de la EHAFQ. Se ha descrito la utilidad de Fibroscan® y de pSWE/ARFI hepática en la detección de EHAFQ(26,33-37), sin que estén incorporados a la práctica clínica por lo que consideramos útil profundizar en su utilidad. Así mismo no hemos encontrado artículos que estudien la rigidez esplénica en esta enfermedad, y dado que se ha demostrado su utilidad en la detección de las complicaciones de la hepatopatía crónica(76,77), hemos considerado oportuno ampliar el trabajo con el estudio del bazo.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

4. OBJETIVOS

Los objetivos principales son:

1. Establecer los valores normales de la elasticidad hepática y esplénica en niños sanos mediante un método de imagen no invasivo (pSWE/ARFI).

Los objetivos secundarios al mismo son:

- Relacionar los valores normales de elasticidad hepática y esplénica mediante ARFI con las variables de peso, índice de masa corporal y lóbulo hepático en el que se tomó la medida

- Usar dos transductores distintos para la obtención de las medidas, y analizar las diferencias entre ellos.

2. Estudiar la utilidad de pSWE/ARFI hepática y esplénica en el diagnóstico de la EHAHQ.

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Planteamos la hipótesis de que en sujetos sanos, los valores normales de elasticidad hepática y esplénica medidos mediante ARFI, pueden no ser los mismos para los adultos que para los niños y adolescentes, debido entre otras razones a que el hígado aumenta su capacidad metabólica y dobla su peso durante los primeros 12 meses y estos órganos aumentan de tamaño a medida que el niño crece.

Por otra parte, el peso y el IMC varía considerablemente dependiendo de la edad y esto puede hacer que los valores de elasticidad dependan de la edad.

Además hemos trabajado con dos transductores distintos, 4C1 y 9L4, que emiten pulsos a diferente frecuencia (2.67 MHz para el de 4C1 y 4 MHz para el de 9L4) hecho que podría influir en los valores de VC obtenidos.

El diagnóstico precoz de la EHAHQ es difícil debido a que no existe un test específico, y hay una discrepancia entre los hallazgos ecográficos, de laboratorio y la clínica. Consideramos que la elastografía pSWE/ARFI hepática y esplénica puede ser de utilidad en el diagnóstico precoz de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS.
RESULTADOS.
ARTÍCULOS PUBLICADOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS. ARTÍCULOS PUBLICADOS

A continuación se adjunta copia de los artículos que componen esta tesis doctoral. Un resumen de los dos primeros fue presentado al Premio Philips de Ultrasonografía, en su vigésima séptima edición, obteniendo el Primer Accésit del mismo.

ARTÍCULO 1

Fontanilla T, Cañas T, Maciá A, Alfageme M, Gutierrez Junquera C, Malanana A, Luz Cilleruelo M, Román E, Miralles M. Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a linear probe. *Ultrasound Med Biol* 2014 Mar;40(3):470-7

ARTÍCULO 2

Cañas T, Fontanilla T, Miralles M, Maciá A, Malalana A, Román E. Normal values of spleen stiffness in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI): comparison between two ultrasound transducers. *Pediatr. Radiol.* 2015 Aug;45(9):1316-22.

ARTÍCULO 3

Cañas T, Maciá A, Muñoz RA, Fontanilla T, González P, Miralles M, Gómez G. Hepatic and splenic Acoustic Radiaton Force Impulse (ARFI) shear wave velocity elastography in children with liver disease associated with cystic fibrosis *Biomed Research International*, vol.2015, article ID 517369, 7 pages, 2015 doi: 10.1155/2015/517369

6. 1 ARTÍCULO 1. NORMAL VALUES OF LIVER SHEAR WAVE VELOCITY IN HEALTHY CHILDREN ASSESSED BY ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE IMAGING USING A CONVEX PROBE AND A LINEAR PROBE

Este artículo está basado en un estudio realizado para averiguar los valores de velocidad de cizallamiento en el hígado de niños sanos y obtener así valores de referencia de elasticidad que permitan aplicar esta técnica de elastografía en el estudio de las enfermedades hepáticas en la edad pediátrica.

El objetivo principal de este primer trabajo es describir los valores normales de VC hepático en niños sanos con dos transductores, 4C1 y 9L4. El objetivo secundario es valorar las diferencias de las medidas en función del lóbulo hepático en que se toman las medidas, el transductor empleado, el sexo, la edad y el índice de masa corporal.

Se realizó un estudio prospectivo en el que se estudiaron 60 niños, con edades comprendidas entre 1 día y 14 años. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital (ANEXO 1) y se obtuvo el consentimiento informado por escrito en todos los casos (ANEXO 2). Los pacientes fueron reclutados por parte del servicio de pediatría en la consulta y por parte del servicio de radiología entre los niños sanos que acudían a realizarse una ecografía abdominal con sintomatología abdominal inespecífica y sin enfermedad relevante conocida. La gran mayoría de los pacientes eran ambulatorios, salvo los neonatos y aisladas excepciones. La muestra se dividió en 4 grupos en función de la edad. En cada grupo se incluyeron 15 niños. El grupo I lo componían menores de 1 mes, el grupo II entre 1 mes y 1 año, el grupo III entre 1 año y 7 años y el grupo IV mayores de 7 años. El criterio de inclusión fue: pacientes pediátricos sin enfermedad hepática. Se excluyó a los pacientes con alteración de la función hepática, con alteraciones ecográficas, en tratamiento con fármacos hepatotóxicos o con enfermedades crónicas. A los neonatos se les realizó analítica de sangre extraída del cordón umbilical, en la que se analizaron los niveles de transaminasas. Para este procedimiento se obtuvo el consentimiento informado (ANEXO 3). A todos los pacientes se les realizó una ecografía en escala de grises y estudio Doppler. Los pacientes no

requirieron ningún tipo de preparación. Si no se encontraban hallazgos patológicos se realizó ARFI hepático. La técnica ARFI se realizó en un equipo de ecografía ACUSON S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) equipado con el software específico para la generación y detección de las ondas de cizallamiento Virtual Touch Tissue Quantification. Se utilizaron dos sondas multifrecuencia, 4C1 convexa, y 9L4 lineal. Durante la exploración, los pacientes permanecían tumbados en decúbito supino y las medidas se realizaron sin apnea. En niños menores de 7 años se realizó un abordaje subcostal, y en mayores de 7 años intercostal. Se obtuvieron las medidas evitando ejercer presión sobre el paciente. Se realizaron 5 medidas de VC en cada lóbulo hepático con cada transductor (4C1 y 9L4). Se calculó la media y la desviación típica para cada lóbulo. Los resultados se expresaron en metros/segundo (m/s). Cuando la medida no era válida el ecógrafo la desestimaba y en la pantalla aparecía XXXX, y esta medida no se consideraba en los cálculos de la velocidad. En cada paciente se completaron todas las medidas válidas, repitiendo aquellas con resultado XXXX cuando fuera necesario.

RESULTADOS:

La técnica de elastografía se pudo llevar a cabo en todos los niños. El porcentaje de exploraciones exitosas fue del 100%.

Se realizó un análisis de la varianza para estudiar las diferencias de las medidas en ambos lóbulos entre los grupos con los 2 transductores. Cuando se encontraron diferencias significativas, se realizaron comparaciones post-Hoc. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tanto para las medidas en el LHD como en el LHI con la sonda 9L4, mientras que con la sonda 4C1 sólo en el LHI. Los análisis post-Hoc muestran que las diferencias en el LHI con la sonda 4C1 son debidas a valores más bajos en grupo I (<1mes) respecto al II (1mes-1año). Con la sonda 9L4 las diferencias en ambos lóbulos, eran debidas a valores más bajos del grupo I respecto al II y del I respecto al IV (>7 años).

Se analizaron las diferencias de las medidas entre ambos transductores. Aunque los valores tienden a ser más bajos con la sonda 9L4, esta diferencia sólo es significativa para el grupo I en el LHD ($p<0.001$) Tabla 1.

Dado que se encontraron pocas diferencias entre los grupos, se realizó un análisis del grupo total de 60 niños en el que se encontró valores más altos del LHI respecto del LHD ($p < 0.004$ sonda 4C1 $p < 0.000$ para la sonda 9L4)

No se encontró correlación significativa entre la VC en el hígado y el IMC. Tampoco se encontraron diferencias en función del sexo.

Tabla 8. Medidas de la VC para cada lóbulo y con cada transductor en la muestra total de 60 niños

Lóbulo hepático/transductor	Mínimo/máximo (m/s)	Media (m/s) (SD)	Intervalo Confianza (IC) 95%
LHD/4C1	0.84-1.55	1.19 (0.13)	1.15-1.23
LHI/4C1	0.81-2.01	1.27 (0.19)	1.22-1.32
LHD/9L4	0.80-1.59	1.15 (0.15)	1.11-1.19
LHI/9L4	0.94-1.54	1.22 (0.14)	1.18-1.26

LHD: Lóbulo hepático derecho. LHI: Lóbulo hepático izquierdo



● *Original Contribution*

NORMAL VALUES OF LIVER SHEAR WAVE VELOCITY IN HEALTHY CHILDREN ASSESSED BY ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE IMAGING USING A CONVEX PROBE AND A LINEAR PROBE

TERESA FONTANILLA,^{*} TERESA CAÑAS,[†] ARACELI MACIA,[‡] MARTA ALFAGEME,^{*}
CAROLINA GUTIERREZ JUNQUERA,[§] ANA MALALANA,[§] MARIA LUZ CILLERUELO,[§] ENRIQUETA ROMAN,[§]
and MARIA MIRALLES^{*}

^{*}Radiology Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain; [†]Hospitales de Madrid, Madrid, Spain; [‡]Universidad de Educación a Distancia, Madrid, Spain; and [§]Pediatrics Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain

(Received 31 May 2013; revised 26 October 2013; in final form 30 October 2013)

Abstract—Acoustic radiation force impulse (ARFI) is an image-guided ultrasound elastography method that allows quantification of liver stiffness by measurement of shear wave velocity. One purpose of the work described in this article was to determine the normal liver stiffness values of healthy children using ARFI with two different probes, 4 C1 and 9 L4. Another purpose was to evaluate the effects of site of measurement, age, gender and body mass index on liver stiffness values. This prospective study included 60 healthy children (newborn to 14 y) divided into four age groups. One thousand two hundred ARFI measurements were performed, that is, 20 measurements per patient (5 measurements in each lobe, with each probe). Means, standard deviations (SD) and confidence intervals for velocity were calculated for each hepatic lobe and each probe in each age group and for the whole group. Mean shear wave velocity measured in the right lobe was 1.19 ± 0.04 m/s (SD = 0.13) with the 4 C1 transducer and 1.15 ± 0.04 m/s (SD = 0.15) with the 9 L4 transducer. Age had a small effect on shear wave measurements. Body mass index and sex had no significant effects on ARFI values, whereas site of measurement had a significant effect, with lower ARFI values in the right hepatic lobe. ARFI is a non-invasive technique that is feasible to perform in children with both the 4 C1 and 9 L4 probes. The aforementioned velocity values obtained in the right lobe may be used as reference values for normal liver stiffness in children. (E-mail: fonteche@gmail.com or tfontanilla@telefonica.net) Published by Elsevier Inc. on behalf of World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology.

Key Words: Ultrasound, Liver elastography, Acoustic radiation force impulse, Shear wave velocity, Children, Convex probe, Linear probe.

INTRODUCTION

Chronic liver diseases in children may be complicated by liver fibrosis and, eventually, portal hypertension (Pariente and Franchi-Abella 2010). Early detection and accurate staging of liver fibrosis are essential in making therapeutic decisions and improving the prognosis of these patients. Histologic examination of liver tissue by means of liver biopsy is considered the gold standard method for evaluation of chronic diffuse liver diseases, but it has some drawbacks. The major disadvantage of liver biopsy in the pediatric population is the invasive nature of this procedure, with some unavoidable potential

risks (Matos et al. 2012). Therefore, the use of non-invasive methods for the evaluation of liver fibrosis is very desirable. Elastography methods allow detection and assessment of the grade of fibrosis through measurement of mechanical properties of the liver related to stiffness of the parenchyma. The best known and already established elastography technique for evaluation of the liver in both adults and children is transient elastography (FibroScan, Echosens, Paris, France) (de Ledinghen et al. 2007; Nobili et al. 2011; Sandrin et al. 2003). Acoustic radiation force impulse (ARFI) is a newer image-guided elastography method that evaluates liver stiffness by measuring shear wave velocity (SWV) (Friedrich-Rust et al. 2012; Nightingale 2011) in a region of interest (ROI). Shear wave velocity is related to tissue viscoelastic characteristics: the stiffer a tissue, the greater is the shear wave velocity. ARFI is integrated

Address correspondence to: Teresa Fontanilla, Condado de Treviño 32, 1C Madrid 28033, Spain. E-mail: fonteche@gmail.com or tfontanilla@telefonica.net

into ultrasound systems, which is advantageous because it can be performed during a routine ultrasound examination and the region of interest can be chosen under imaging guidance.

There are few reports on the use of ARFI technology in children. A few studies have evaluated the clinical usefulness of this method in the assessment of diffuse liver pathology (Hanquinet *et al.* 2013b; Marginean and Marginean 2012; Monti *et al.* 2012; Noruegas *et al.* 2012), some of them in comparison with healthy children control groups of similar age range as the children in our study (Hanquinet *et al.*: 103 healthy children, Marginean and Marginean: 32 healthy children, Noruegas *et al.*: 20 healthy children). But the normal range of liver stiffness must be established with specific studies, to differentiate normal liver from abnormal liver so that the method can be used correctly in evaluation of liver diseases in children. Recently, Eiler *et al.* (2012) and Hanquinet *et al.* (2013a) reported normal shear wave velocities in series of 132 and 103 patients less than 17 y of age, respectively. The effects of the probe (4 C1 or 9 L4) used to measure SWV have not been analyzed thus far. One aim of the work described here was to establish liver shear wave velocity values, and thus stiffness, assessed by ARFI in pediatric patients without known liver pathology who are considered healthy using two probes, 4 C1 and 9 L4. Another purpose of this study was to evaluate the effects on measurements of the examination site (right or left lobe), age, body mass index and sex.

METHODS

Study population

This prospective study carried out between February and May 2012 included 60 healthy children (36 girls, 24 boys) between 1 d and 14 y of age. The study was approved by the institutional ethics committee, and parental informed consent was obtained in all cases. The study has been carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). Sixty-eight inpatients and outpatients without known hepatic disease were recruited. Children with altered liver tests, abnormal gray-scale ultrasound results or chronic diseases or under treatment with hepatotoxic drugs were excluded. Eight children were excluded; five because of elevated transaminase levels, one because of treatment with risperidone and an elevated transaminase level, one because of hemolytic anemia and one because of hepatic calcifications observed on ultrasound. The final study population consisted of 60 patients. Body mass index had to be between the 2nd and 93rd percentiles. In newborns, transaminase analysis was performed on blood samples obtained from the umbilical cord after birth. The study group was divided

into four age groups: group I children were 1 d to 1 mo old, group II children were 2 mo to 1 y old, group III children were 1 y to 7 y old and group IV children 7 y to 14 y old. There were 15 children in each group ($n = 60$ children).

Equipment and methods

The children first underwent complete abdominal gray-scale ultrasound and color and pulsed Doppler study of the portal vein and right hepatic vein. The absence of collaterals, splenomegaly and portal dilation and a normal main portal vein maximum velocity excluded portal hypertension. If there were no pathologic findings, ARFI was performed. No special preparation or sedation was needed. ARFI liver elastography was performed with the Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) equipped with the 4 C1 convex and 9 L4 linear transducers, by three staff radiologists with 5, 1 and 1 y of experience in ARFI technique. This device generated shear waves by means of short push pulses (4 C1, mean push pulse: 2.67 MHz; 9 L4, mean push pulse: 4 MHz), and Virtual Touch Tissue Quantification software was used to measure SWV in several ROIs within the liver. A rectangular ROI with fixed dimensions (1×0.5 cm with the convex probe and 0.5×0.5 cm with the linear probe) was adjusted under ultrasound control to avoid identifiable blood vessels and biliary structures (Fig. 1). Patients were supine and breathing normally when measurements were performed. In children <7 y old, a subcostal approach was used; in children >7 y old, an intercostal approach was used. Minimal scanning pressure was applied by the operator. Five valid measurements of SWV were performed in each hepatic lobe with each transducer (4 C1 and 9 L4) deeper than 1 cm from the probe (depth range: 1.1–7.4 cm with 4 C1 probe and 1.1–4 cm with 9 L4 probe). Thus, in the 60 patients, a total of 1200 measurements were performed (20 per patient): 300 in the right lobe with the 4 C1 convex probe, 300 in the right lobe with the 9 L4 linear probe, 300 in the left lobe with the 4 C1 convex probe and 300 in the left lobe with the 9 L4 linear probe. The measurements were performed at different locations in each lobe so as to sample different areas of each lobe. SWV means and standard deviations were calculated for each lobe and each probe in each patient; the results were expressed in meters per second (m/s). Unreliable velocity measurements caused the machine to automatically display XXXX and were not taken into consideration in shear wave velocity calculations. The number of non-valid measurements was not registered. Measurements were repeated until the necessary number of reliable values for a complete examination was obtained. The results were related to the following variables: type of transducer (convex 4 C1 and linear 9 L4), site of measurement (right



Fig. 1. Healthy 2-mo-old boy. (a) Shear wave velocity (SWV) measurement with the 9 L4 transducer in a region of interest 0.5×0.5 cm at a depth of 1.9 cm. SWV = 0.88 m/s. The high-frequency probe allows depiction of small vessels (white arrow) and biliary structures while avoiding them. (b) SWV measurement in the same patient with the 4 C1 probe in a region of interest 1×0.5 cm at a depth of 3 cm. SWV = 1.12 m/s. Note that the image resolution is worse because of the lower frequency and that small vessels are difficult to depict.

or left lobe), age, sex and body mass index (BMI). BMI was calculated from height and weight according to the WHO Anthropometric Program (WHO Anthro, Version 3.2.2, January 2011) for children younger than 5 y or according to WHO BMI-for-age percentile reference tables for children older than 5 y.

Statistical analysis

Means, standard deviations (SD) and confidence intervals of every group and of the group as a whole were calculated for each probe and each lobe. Intergroup comparisons and intra-group analysis were performed. For between-group (intergroup) comparisons, different analyses of variance were calculated. When these were statistically significant, multiple comparisons were performed (*post hoc*) using the Bonferroni method. Effect size was used to estimate if the difference between groups was small, medium or big. Effect size estimates the magnitude of the relationship between the data. An effect size of 0.2 to 0.3 is a small effect, an effect size of approximately 0.5 is a medium effect and effect sizes from 0.8 to infinity represent a large effect (Cohen 1977). Student *t*-tests and correlations were performed in intra-group analysis. SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. *p*-Values < 0.05 were considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Acoustic radiation force impulse elastography was easy and quick to perform despite breathing and movement in the younger children, and valid measurements were obtained with each probe at each site in all cases, so the rate of invalid explorations was 0%. The time spent on measurements in each lobe and each transducer was between 1 and 2 min.

Table 1 lists the SWV means, standard deviations, measurement ranges and confidence intervals for each age group and each probe. Differences between age groups (intergroup comparison), resulting from measurements with different probes and at different sites (right lobe and left lobe), and *F*-values for analysis of variance with their probabilities (*p*) and effect sizes are listed in Table 2. *F*-Values were significant for all measurements except those made in the right hepatic lobe with the 4 C1 transducer. The *post hoc* comparison revealed differences in measurements made with the 4 C1 transducer in the left hepatic lobe; groups I with II differed, with higher SWV values in group II. With the 9 L4 probe, the differences were significant in both lobes; groups II and IV had higher SWV values than group I. The small effect size value indicates that these differences are not important.

Differences in SWV between the two transducers were studied. Although means tended to be lower with the 9-MHz transducer than with the 4-MHz transducer (except in group IV), this difference was significant only for group I in the right hepatic lobe ($t = 5.33$; $p < 0.001$). Table 3 lists the means, standard deviations, measurement ranges and confidence intervals of shear wave velocity for the whole group in each lobe and with each probe. Differences in SWV between the two lobes were studied in the group as a whole. Left liver lobe measurements resulted in significantly higher ARFI-measured SWVs ($t = -2.958$, $p < 0.004$, with the 4 C1 probe; $t = -4.771$, $p < 0.001$, with the 9 L4 probe) than right lobe measurements. The variance was similar in both lobes with the 9 L4 probe ($t = 0.7136$, non-significant), whereas with the 4 C1 probe, variance was slightly higher in the left lobe ($t = -3.164$, $p < 0.01$).

According to Table 4, there were no correlations of statistical significance between BMI and shear wave velocity in either liver lobe or with either probe in our group.

Table 1. Effect of age on mean shear wave velocity measured in both hepatic lobes with both probes

Hepatic lobe/transducer	Group I (N = 15)	Group II (N = 15)	Group III (N = 15)	Group IV (N = 15)
Right/4 C1				
Mean (SD)	1.17 (0.18)	1.25 (0.12)	1.18 (0.09)	1.17 (0.09)
Minimum–maximum	0.84–1.49	1.04–1.55	1.04–1.38	1.00–1.32
95% Confidence interval	1.17 ± 0.099	1.25 ± 0.06	1.18 ± 0.05	1.17 ± 0.05
Left/4 C1				
Mean (SD)	1.15 (0.20)	1.34 (0.13)	1.29 (0.24)	1.28 (0.15)
Minimum–maximum	0.81–1.49	1.16–1.66	0.97–2.01	0.96–1.55
95% Confidence interval	1.15 ± 0.11	1.34 ± 0.06	1.29 ± 0.13	1.28 ± 0.08
Right/9 L4				
Mean (SD)	1.02 (0.13)	1.24 (0.15)	1.14 (0.11)	1.20 (0.11)
Minimum–maximum	0.80–1.25	1.02–1.59	0.92–1.36	1.02–1.39
95% Confidence interval	1.02 ± 0.07	1.24 ± 0.09	1.14 ± 0.06	1.20 ± 0.06
Left/9 L4				
Mean (SD)	1.12 (0.11)	1.27 (0.13)	1.22 (0.12)	1.28 (0.14)
Minimum–maximum	0.94–1.28	0.95–1.46	0.97–1.38	0.99–1.54
95% Confidence interval	1.12 ± 0.06	1.27 ± 0.06	1.22 ± 0.06	1.28 ± 0.08

SD = standard deviation.

of 60 children. There was no statistically significant difference in SWV for each lobe and each probe between boys and girls (Table 5).

DISCUSSION

Shear wave elastography is based on the concept that shear waves move faster through stiffer regions in a

tissue; so measurement of SWV allows quantification of liver stiffness (Nightingale 2011; Nightingale *et al.* 2002) and, thus indirectly, liver fibrosis. ARFI is an elastography imaging system based on SWV measurement that has been found to be a reliable tool for estimating fibrosis in adults (Sporea *et al.* 2012), with good accuracy in the diagnosis of significant liver fibrosis and excellent accuracy in the diagnosis of liver

Table 2. Comparison between groups using results from analysis of variance

Hepatic lobe/transducer	Mean (SD)				<i>F</i>	<i>p</i>	Size effect	Comparison	<i>p</i>
	Group I	Group II	Group III	Group IV					
Right/4 C1	1.17 (0.18)	1.25 (0.12)	1.18 (0.09)	1.17 (0.09)	1.43	0.243	0.071	GI–GII	0.05
Left/4 C1	1.15 (0.20)	1.34 (0.13)	1.29 (0.24)	1.28 (0.15)	2.81	0.048*	0.131	GI–GIII	0.25
								GI–GIV	0.37
								GII–GIII	1.00
								GII–GIV	1.00
								GIII–GIV	1.00
Mean	1.16 (0.14)	1.30 (0.10)	1.24 (0.15)	1.23 (0.11)	1.81	0.157	0.088		
Right/9 L4	1.02 (0.13)	1.24 (0.15)	1.14 (0.11)	1.20 (0.11)	8.54	<0.001	0.314	GI–GII	<0.001
								GI–GIII	0.08
								GI–GIV	<0.001
								GII–GIII	0.24
								GII–GIV	1.00
								GIII–GIV	1.00
Left/9 L4	1.12 (0.11)	1.27 (0.13)	1.22 (0.12)	1.28 (0.14)	5.31	0.003	0.221	GI–GII	0.01
								GI–GIII	0.16
								GI–GIV	0.01
								GII–GIII	1.00
								GII–GIV	1.00
								GIII–GIV	1.00
Mean	1.07 (0.11)	1.25 (0.13)	1.22 (0.12)	1.24 (0.12)	8.59	<0.001	0.315	GI–GII	<0.001
								GI–GIII	0.05
								GI–GIV	<0.001
								GII–GIII	0.46
								GII–GIV	1.00
								GIII–GIV	0.82

SD = standard deviation; GI–GIV = groups I–IV.

* Significant differences are highlighted in boldface.

Table 3. Shear wave velocity for the whole group measured in both hepatic lobes with both probes

Hepatic lobe/transducer	Minimum-maximum	Mean (SD)	95% Confidence interval
			(lower bound, upper bound)
Right/4 C1	0.84–1.55	1.19 (0.13)	1.15, 1.23
Left/4 C1	0.81–2.01	1.27 (0.19)	1.22, 1.32
Right/9 L4	0.80–1.59	1.15 (0.15)	1.11, 1.19
Left/9 L4	0.94–1.54	1.22 (0.14)	1.18, 1.26

SD = standard deviation.

cirrhosis (Friedrich-Rust et al. 2012). Results from different studies have been correlated with histologic reference standards (Haque et al. 2010), and an ARFI grading score to estimate fibrosis has been created and is currently in use (Friedrich-Rust et al. 2012; Lupsor et al. 2009; Takahashi et al. 2010). Most of the evidence has been collected for chronic hepatitis C infection (Rizzo et al. 2011; Sporea et al. 2012), although the usefulness of ARFI in chronic hepatitis B (Goertz et al. 2010) and non-alcoholic fatty liver disease (Yoneda et al. 2010; Fierbinteanu et al. 2013) has been reported, and is currently under investigation. Normal liver shear wave velocities and cutoffs to estimate fibrosis and examination standards have been investigated in adults (D'Onofrio et al. 2010; Karlas et al. 2011; Popescu et al. 2011).

The application of ARFI to estimation of liver fibrosis is extremely important in the pediatric population, in which avoidance of invasive techniques, such as liver biopsy (Matos et al. 2012), is desirable. The starting point in differentiation of normal liver from fibrotic liver in the pediatric population is establishment of the normal range of ARFI values in healthy children, which may differ from those in adults because of differences in metabolism, growth and development. ARFI has also been found to be a reliable tool in estimation of fibrosis in chronic liver diseases in children, although the publications are few (Hanquinet et al. 2013b; Monti et al. 2012). To the best of our knowledge, there are only three published studies performed to define normal ARFI values in healthy children (Eiler et al. 2012; Hanquinet et al. 2013a; Lee et al. 2013). Other articles

Table 4. Correlations between body mass index and shear wave velocity measured in both hepatic lobes with both probes

Hepatic lobe/transducer	BMI percentile (n = 60)	p
Right/4 C1	0.008	0.953
Left/4 C1	−0.077	0.561
Right/9 L4	−0.216	0.100
Left/9 L4	−0.168	0.202

Table 5. Effect of sex on shear wave velocity means and SD measured with both probes in both hepatic lobes

Hepatic lobe/transducer	Mean (SD)		t	p
	Boys (n = 24)	Girls (n = 36)		
Right/4 C1	1.21 (0.099)	1.18 (0.144)	0.917	0.363
Left/4 C1	1.28 (0.190)	1.26 (0.200)	0.391	0.697
Right/9 L4	1.19 (0.162)	1.13 (0.133)	1.471	0.147
Left/9 L4	1.26 (0.125)	1.20 (0.143)	1.636	0.107

SD = standard deviation.

include healthy children as a control group, but the samples are small (Marginean and Marginean 2012; Monti et al. 2012; Noruegas et al. 2012).

Analysis of our data on the effects of age on SWV (Tables 1 and 2) revealed a tendency toward lower ARFI values in children younger than 1 mo. This did not reach statistical significance when the recommended standardized protocol published for adults (4 C1 probe measurements in the right lobe of the liver) was used. Yet some statistically significant differences were observed between measurements in different age groups made with the 9 L4 probe (differences in both lobes between group I and groups II and IV, with higher SWV values in groups II and IV) or between measurements made with the 4 C1 probe in the left lobe (higher values in group II than in group I), as highlighted in Table 2. But the small effect size, which quantifies the difference between two groups (Cohen 1977), indicates that such differences are not important. Some authors have reported that age does not influence ARFI-measured SWV (Hanquinet et al. 2013a; Popescu et al. 2011). Lee et al. (2013) recently reported a statistically significant higher SWV in children older than 10 y.

Bearing in mind that the effect of age on SWV is small, we also analyzed measurements made for the whole group with both probes in both lobes (Table 3) to determine SWV means, standard deviations and confidence intervals for the whole group. As most of the published results are based on right hepatic lobe SWV measurements, to facilitate comparisons with the literature, we considered only the measurements performed in the right hepatic lobe probe for the whole group. Our results with the 4 C1 probe (mean SWV = 1.19, SD = 0.13) are similar but slightly higher than those of Eiler et al. (2012) (mean = 1.16 m/s, SD = 0.14) for healthy children and adolescents <17 y and slightly higher than those of Popescu et al. (2011) (mean = 1.15, SD = 0.21) for healthy adults. Our results with the 9 L4 probe (mean = 1.15, SD = 0.15) are also similar to those published, but, strictly speaking, cannot be compared with the results of other authors, because thus far, the reported results for SWV obtained with 9 L4 probe by other authors do not include all age groups

or only part of the sample was studied with 9 L4 probe. Lee *et al.* (2013), who used the 9 L4 in children <5 y, reported a mean SWV of 1.12 m/s (SD = 0.14). Hanquinet *et al.* (2013a) used the 9 L4 probe in approximately half of the patients in their study (children <17 y) and obtained a mean SWV of 1.11 m/s. As in the studies of Eiler *et al.* (2012) and Lee *et al.* (2013), our results with the 4 C1 probe exhibit less variance than the results of Popescu *et al.* (2011) for an adult population, so it can be inferred that ARFI SWV measurements exhibit less variability in children than in adults, although this hypothesis must be confirmed in larger prospective studies. The slightly higher mean SWV in our study could be related to the fact that in children <7 y, measurements were made through a subcostal approach, and some studies report that the velocities obtained on subcostal scans tend to be higher than those obtained on intercostal scans (Kaminuma *et al.* 2011). On the other hand, Hanquinet *et al.* (2013a) also reported use of subcostal and intercostal approaches, depending on the child's anatomy, and their mean SWV values are lower than ours. Another reason our mean SWVs are slightly higher is that all of the measurements were performed deeper than 1 cm from the probe surface, but 71% of the measurements were performed at depths <2 cm, whereas in the study performed by Hanquinet *et al.* (2013a), the measurements were deeper than 2 cm. Most published ARFI results were obtained using a 4-MHz convex probe (4 C1), mostly in liver, with some publications on pancreas and kidney. Technical advances have recently permitted implementation of ARFI quantitative technique in a linear 9-MHz probe (9 L4). This probe has been used for evaluation of breast and thyroid tissues and lesions. It was our hypothesis that because of its higher frequency, this probe would allow better resolution on the gray scale, thus allowing identification of vessels and biliary structures that must not be included in the measurement ROI. For this reason, and also because of the smaller ROI, the 9 L4 probe may be better suited for quantification of liver stiffness in children than the 4 C1 probe. One of our goals was to measure normal shear wave velocities with both probes and then determine if there were differences with respect to the transducer used. Chang *et al.* (2013) reported that in a phantom and *in vivo*, SWV and variance differed depending on the depth and the frequency used. In a phantom study, Zhao *et al.* (2011) found that measurement of SWV can be depth dependent and transducer dependent. The possible impact of depth was not controlled for in our study, as no specific target depths were chosen. Our results indicate that SWV tended to be lower and to vary less when the 9 L4 was used than when the 4 C1 probe was used, but the difference reached statistical significance only in the right lobe in group I (newborn to 1 mo) ($t[14] = 5.33$, $p < 0.001$). To the

best of our knowledge, this is the first published article comparing the results of liver ARFI performed with 4 C1 and 9 L4 probes in healthy children. In the studies of Hanquinet *et al.* (2013a) and Lee *et al.* (2013), both transducers were used, but in different patients, so the results of measurements with different probes could not be compared. In our experience, in children <1 y of age (groups I and II), measurements are easier to perform with the 9 L4 linear probe, because the ROI is smaller and spatial resolution is better, making it easier to avoid vascular structures (Fig. 1) and also to position the ROI in the relatively small livers of these children. For this reason, we recommend use of the 9 L4 probe in children <1 y of age, if available.

With respect to the location of ARFI measurements, there was a statistically significant interlobe difference in SWV, with higher mean SWVs in the left hepatic lobe, as found by other authors in adults (Karlas *et al.* 2011; Toshima *et al.* 2011). This difference was observed with both probes.

Variance in SWV measurements made with the 4 C1 probe was slightly higher in the left lobe, in agreement with Eiler *et al.* (2012) and with findings in adults (Karlas *et al.* 2011; Popescu *et al.* 2011; Toshima *et al.* 2011). On the other hand, variance was similar in both lobes with the 9 L4 probe. Taking into account that the recommended examination method in adults (D'Onofrio *et al.* 2010; Guzmán Aroca *et al.* 2011; Karlas *et al.* 2011) is measurement in the right lobe, that our findings reveal a lower variance in the measurements in this lobe (with the 4 C1) and that biopsies are performed in this lobe, the authors recommend ARFI liver exploration in children through the right lobe. Also, measurements in the right lobe are easier because this lobe is larger, making it easier to place the ROI in various locations of the lobe and avoid vessels.

Our results indicate a tendency toward lower SWV in girls than boys, but the difference did not reach statistical significance, whereas Eiler *et al.* (2012) noted a significant effect of gender, with lower ARFI values in females. Body mass index did not influence SWV measurements in our group of healthy children (3rd–97th percentiles), but it might influence SWV in children outside these percentiles; this point should be analyzed in studies that include these children.

Of the other quantitative elastography techniques, the best established is transient elastography (FibroScan) (Castera 2011; Sandrin *et al.* 2003). This device has a pediatric probe, and published studies report the feasibility and applicability of the technique in estimation of liver fibrosis in children (de Ledinghen *et al.* 2007). This technique, though, has the disadvantage that no real imaging guidance is used to select the study area, whereas ARFI is a real-time technique that

permits ROI positioning under imaging guidance. Beyond technical issues, ARFI has the advantage that it is a component of an ultrasound unit, so conventional ultrasound evaluation including Doppler ultrasound may be performed in addition to ARFI. This has important practical implications, because in this way, a complete set of morphologic, hemodynamic and elastography findings of the liver may be obtained during the same procedure.

Our results indicate that ARFI is feasible in children, easy to perform and fast. Breathing and moderate movement do not preclude valid shear wave measurements. Because it is non-invasive and technically simple, ARFI may be a non-invasive alternative to biopsy in the diagnosis of pediatric chronic liver disease. In addition, ARFI can be used to perform serial measurements during follow-up and to evaluate response to treatments in children, as well as in adults. In the authors' opinion, pediatric patients will benefit from this technique. This study has some limitations. The population sample was not large, so further studies in larger population samples will help to establish normal values for liver shear wave velocity, the effects of the probe used and other variables with greater reliability and confidence. Another limitation involves measurement depth. In this study, the measurements were performed deeper than 1 cm under the probe surface, but not in a target depth, and the effect of depth on the measurements was not analyzed. This is a subject for further study in children, because an increase in SWV with proximity to the liver capsule has been reported in adults (D'Onofrio et al. 2010). Three radiologists performed the measurements, but interobserver variability was not evaluated. Another limitation is that the results have not been validated with the gold standard (hepatic biopsy). As biopsy is an invasive technique, its use in healthy children was not justified.

CONCLUSIONS

Liver ARFI is a non-invasive technique that is feasible to use in children with both the 4 C1 and 9 L4 probes. The standard shear wave velocity values of 1.19 ± 0.04 m/s (SD = 0.13 m/s) with the 4 C1 transducer and 1.15 ± 0.04 m/s (SD = 0.15) with the 9 L4 transducer may be used as reference values for normal liver stiffness. When available, use of the linear probe in children <1 y of age is recommended.

Acknowledgments—The authors thank Patricia Alonso Oñatibia and Maria Victoria Jimenez for their priceless contribution during explorations and data collection. T.F. thanks Maree-Lee Lacy Code for her English-language corrections.

REFERENCES

- Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:291–303.
- Chang S, Kim MJ, Kim J, Lee MJ. Variability of shear wave velocity using different frequencies in acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography: A phantom and normal liver study. *Ultraschall Med* 2013;34:200–205.
- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York: Academic Press; 1977.
- De Ledinghen V, Le BB, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, Castera L, Sandrin L, Merrouche W, Lavrand F, Lamireau T. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: Feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:443–450.
- D'Onofrio M, Gallotti A, Mucelli RP. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:132–136.
- Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, Dahms J, Hermann F, Behrens C, Luedemann M, Klingmueller V, Alzen GFP. Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *Ultraschall Med* 2012;33:474–479.
- Fierbinteanu BC, Sporea I, Panaitescu E, Tribus L. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:1942–1950.
- Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: A pooled metaanalysis. *J Viral Hepat* 2012;19:e212–e219.
- Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, Bernatik T, Haendl T. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: An alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med* 2010;31:151–155.
- Guzmán-Aroca F, Reus M, Berná-Semá JD, Serrano L, Serrano C, Gilbert A, Cepero A. Reproducibility of shear wave velocity measurements by acoustic radiation force impulse imaging of the liver: A study in healthy volunteers. *J Ultrasound Med* 2011;30:975–979.
- Hanquinet S, Courvoisier D, Kanavaki A, Dhouib A, Anooshravani M. Acoustic radiation force impulse imaging-normal values of liver stiffness in healthy children. *Pediatr Radiol* 2013a;43:539–544.
- Hanquinet S, Rougemont AL, Courvoisier D, Rubbia-Brandt L, McLin V, Tempia M, Anooshravani M. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 2013b;43:545–551.
- Haque M, Robinson C, Owen D, Yoshida EM, Harris A. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) to liver biopsy histologic scores in the evaluation of chronic liver disease: A pilot study. *Ann Hepatol* 2010;9:289–293.
- Kaminuma C, Tsushima Y, Matsumoto N, Kurabayashi T, Taketomi-Takahashi A, Endo K. Reliable measurement procedure of virtual touch tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging. *J Ultrasound Med* 2011;30:745–751.
- Karlas T, Pfeiffer C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mossner J, Berg T, Troltsch M, Keim V. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: Examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1458–1467.
- Lee MJ, Kim MJ, Han KH, Yoon CS. Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur J Radiol* 2013;82:e290–e294.
- Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, Maniu A. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the

- noninvasive assessment of chronic hepatitis C: Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18:303–310.
- Marginean CO, Marginean C. Elastographic assessment of liver fibrosis in children: A prospective single center experience. *Eur J Radiol* 2012;81:e870–e874.
- Matos H, Noruegas MJ, Gonçalves I, Sanches C. Effectiveness and safety of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in children. *Pediatr Radiol* 2012;42:1322–1325.
- Monti L, Manco M, Lo Zupone C, Latini A, D'Andrea ML, Alghisi F, Lucidi V, Tomà P, Bonomo L. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children. *Radiol Med* 2012;117:1408–1418.
- Nightingale K. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging: A review. *Curr Med Imaging Rev* 2011;7:328–339.
- Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: In vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:227–235.
- Nobili V, Monti L, Alisi A, Lo ZC, Pietrobbattista A, Toma P. Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease. *Pediatr Radiol* 2011;41:1232–1238.
- Noruegas MJ, Matos H, Gonçalves I, Cipriano MA, Sanches C. Acoustic radiation force impulse-imaging in the assessment of liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 2012;42:201–204.
- Pariante D, Franchi-Abella S. Paediatric chronic liver diseases: How to investigate and follow up? Role of imaging in the diagnosis of fibrosis. *Pediatr Radiol* 2010;40:906–919.
- Popescu A, Sporea I, Sirli R, Bota S, Focsa M, Danila M, Nicolita D, Martie A, Sendroiu M, Juchis A. The mean values of liver stiffness assessed by acoustic radiation force impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason* 2011;13:33–37.
- Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, Fatuzzo F, Montineri A, Mazzola A, L'abbate L, Nunnari G, Bronte F, Di Marco V, Craxi A, Camma C. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2112–2120.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaupré M, Palau R. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–1713.
- Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, Badea R, Lupsor M, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor A, Saito H, Ebinuma H, Friedrich-Rust M, Sarrazin C, Takahashi H, Ono N, Piscaglia F, Borghi A, D'Onofrio M, Gallotti A, Ferlitsch A, Popescu A, Danila M. Acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: An international multicenter study. *Eur J Radiol* 2012;81:4112–4118.
- Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, Eguchi T, Kitajima Y, Kawaguchi Y, Nakashita S, Ozaki I, Mizuta T, Toda S, Kudo S, Miyoshi A, Miyazaki K, Fujimoto K. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: A pilot study. *Liver Int* 2010;30:538–545.
- Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: A special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol* 2011;46:705–711.
- Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, Saito S, Nakajima A. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010;256:640–647.
- Zhao H, Song P, Urban MW, Kinnick RR, Yin M, Greenleaf JF, Chen S. Bias observed in time-of-flight shear wave speed measurements using radiation force of a focused ultrasound beam. *Ultrasound Med Biol* 2011;37:1884–1892.

6. 2 ARTÍCULO 2. NORMAL VALUES OF SPLEEN STIFFNESS IN HEALTHY CHILDREN ASSESSED BY ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE IMAGING (ARFI): COMPARISON BETWEEN TWO ULTRASOUND TRANSDUCERS

Este artículo está basado en un estudio realizado para averiguar los valores de velocidad de cizallamiento en el bazo de niños sanos y obtener así valores de referencia de elasticidad esplénica que permitan aplicar esta técnica de elastografía en el estudio de hipertensión portal y en enfermedades esplénicas en la edad pediátrica.

En publicaciones en población adulta, se describe que los valores de VC en el hígado y en el bazo pueden predecir el riesgo de complicaciones de la hepatopatía crónica como son la hipertensión portal, las varices esofágicas y el sangrado de las mismas. Esto es potencialmente aplicable en niños con hepatopatía crónica. Pero antes de estudiar pacientes con patología, es importante conocer los valores normales en pacientes sanos de la elasticidad esplénica. El objetivo principal del trabajo es establecer los valores normales de VC esplénico en niños sanos. El objetivo secundario es estudiar si hay diferencias en las medidas obtenidas en función del transductor utilizado (4C1 y 9L1) dado que la frecuencia de los pulsos acústicos de cada uno es distinta.

Se realizó un estudio prospectivo en el que se estudiaron 60 niños, con edades comprendidas entre 1 día y 14 años. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital (ANEXO 1) y se obtuvo el consentimiento informado por escrito en todos los casos (ANEXO 2). Los pacientes fueron reclutados por parte del servicio de pediatría en la consulta y por parte del servicio de radiología entre los niños sanos que acudían a realizarse una ecografía abdominal con sintomatología abdominal inespecífica y sin enfermedad relevante conocida. La gran mayoría de los pacientes eran ambulantes, salvo los neonatos y aisladas excepciones. La muestra se dividió en 4 grupos en función de la edad. En cada grupo se incluyeron 15 niños. El grupo I lo componían menores de 1 mes, el grupo II entre 1 mes y 1 año, el grupo III entre 1 año y 7 años y el grupo IV mayores de 7 años. Los criterios de inclusión eran pacientes pediátricos sin enfermedad hepática. Se excluyó a los pacientes con alteración de la función

hepática, con alteraciones ecográficas, con esplenomegalia, en tratamiento con fármacos hepatotóxicos o con enfermedades crónicas. . A los neonatos se les realizó analítica de sangre extraída del cordón umbilical, en la que se analizaron los niveles de transaminasas. Para este procedimiento se obtuvo el consentimiento informado (ANEXO 3). A todos los pacientes se les realizó una ecografía en escala de grises y estudio Doppler. . Los pacientes no requirieron ningún tipo de preparación. Si no se encontraban hallazgos patológicos se realizó ARFI esplénico. La técnica ARFI se realizó en un equipo de ecografía ACUSON S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) equipado con el software específico para la generación y detección de las ondas de cizallamiento Virtual Touch Tissue Quantification. Se utilizaron dos sondas multifrecuencia, 4C1 convexa, y 9L4 lineal. Durante la exploración, los pacientes permanecían tumbados en decúbito supino y las medidas se realizaron sin apnea, con el bazo orientado en vertical. Se realizaron 5 medidas de VC en el bazo con cada transductor (4C1 y 9L4). Se calculó la media y la desviación típica. Los resultados se expresaron en metros/segundo (m/s). Cuando la medida no era válida el ecógrafo la desestimaba y en la pantalla aparecía XXXX. En cada paciente se completaron todas las medidas válidas, repitiendo aquellas con resultado XXXX cuando fuera necesario.

RESULTADOS:

La técnica de elastografía se pudo llevar a cabo en todos los niños. El porcentaje de exploraciones exitosas fue del 100%.

Se realizó un análisis de la varianza para estudiar las diferencias de las medidas de VC entre los grupos con los 2 transductores. Cuando se encontraron diferencias significativas, se realizaron comparaciones post-Hoc. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad cuando se utilizó la sonda 4C1. Las diferencias eran debidas a valores más bajos en el grupo I respecto al III ($p<0.01$) y en el I respecto al IV ($p<0.01$). A la vista de estos resultados, se agruparon los grupos I y II por un lado y los

grupos III y IV por otro. Es decir, se compararon los valores de los niños menores de 1 año con el resto. Con la sonda 4C1 los niños menores de 1 año tenían valores de VC esplénica más bajos ($p < 0.01$). No se encontraron diferencias con la sonda lineal.

También se calculó la media y la desviación típica de la VC en los 60 niños con cada transductor. No se encontraron diferencias significativas entre las VC obtenidas con cada transductor (2,17m/s para la sonda 4C1 y 2,15m/s para la 9L1 $p = 0.628$) pero sí entre sus desviaciones típicas, que era mayor para la sonda 4C1 ($p < 0.00$) Tabla 1. Para demostrar la concordancia entre los dos transductores se utilizó el test de Blad-Altman, que mostró un buen acuerdo entre las medidas ofrecidas por ambas sondas, pudiéndose afirmar que son intercambiables.

Tabla 9. Media y desviación típica de la VC esplénica en la muestra de 60 niños con cada transductor, el valor mínimo y máximo y el intervalo de confianza

Transductor	Mínimo-Máximo (m/s)	Media (m/s) (SD)	Intervalo de confianza (m/s) 95%
4C1	1.33-2.80	2.17 (0.35)	2.082- 2.258
9L4	1.68-3.09	2.15 (0.23)	2.093-2.207

Normal values of spleen stiffness in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI): comparison between two ultrasound transducers

Teresa Cañas · Teresa Fontanilla · María Miralles · Araceli Maciá · Ana Malalana · Enriqueta Román

Received: 28 August 2013 / Revised: 30 November 2014 / Accepted: 5 February 2015 / Published online: 22 March 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract

Background Portal hypertension, a major complication of hepatic fibrosis, can affect the stiffness of the spleen.

Objective To suggest normal values of spleen stiffness determined by acoustic radiation force impulse imaging in healthy children and to compare measurements using two different US probes.

Materials and methods In a prospective study, 60 healthy children between 1 day and 14 years of age were assigned to four age groups with 15 children in each. Measurements were performed using two transducers (convex 4C1 and linear 9L4), and 10 measurements were obtained in each child, 5 with each probe.

Results The mean splenic shear wave velocities were 2.17 m/s (SD 0.35, 95% CI 2.08–2.26) with the 4C1 probe and 2.15 m/s (SD 0.23, 95% CI 2.09–2.21) with the 9L4 probe (not significant).

Conclusion We found normal values for spleen stiffness with no difference in the mean values obtained using two types of US transducers, but with higher variability using a convex compared to a linear transducer.

Keywords Child · Acoustic radiation force impulse imaging · Ultrasound · Spleen · Elastography · Shear wave velocity · Reference values

Introduction

Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) is a non-invasive US image-guided elastography technique that estimates tissue stiffness. ARFI is based on the emission of high-signal-intensity short acoustic impulses that are transmitted at a fixed frequency in a region of interest in the tissue to be studied. These impulses induce the formation of a transversal propagation wave, or shear wave, which moves centrifugally from the point of excitation. The propagation velocity of this shear wave is measured by detection of US waves. A greater shear wave propagation velocity indicates greater tissue stiffness [1].

The advantage of this technique over other techniques of elastography is that when this technique is integrated with sonography, the operator can choose an area of study that avoids vascular structures that would give an incorrect value [2]. Normally ARFI exploration is performed with a convex probe; however, now quantification software for conducting ARFI with a higher-frequency linear transducer enables the study of superficial structures such as breast, thyroid and other soft tissues. In children, especially younger ones, organs are smaller and more superficial because the width of the abdominal wall is smaller, making the linear transducer suitable for use in children.

The main application of ARFI has been the study of hepatic stiffness in fibrosis secondary to chronic liver diseases [3, 4]. ARFI has been shown to be a reliable tool in the staging of

T. Cañas (✉) · T. Fontanilla · M. Miralles
Radiology Department,
Hospital Puerta de Hierro Majadahonda,
Joaquín Rodrigo 2, 2822 Majadahonda,
Madrid, Spain
e-mail: tcanasmacia@yahoo.es

A. Maciá
Department of Methodology, Universidad Nacional de Educación
a Distancia (UNED), Juan del Rosal, 10, 28040 Madrid, Spain

A. Malalana · E. Román
Pediatrics Department,
Hospital Puerta de Hierro Majadahonda,
Madrid, Spain

liver fibrosis in adults with liver disease, especially in chronic hepatitis C infection. Studies have shown correlation between the degree of fibrosis and shear wave velocity, so a scale of ARFI values to estimate the grade of fibrosis has been suggested [5]. Studies in children with different causes of hepatopathy (such as cystic fibrosis, non-alcoholic fatty liver and malignant diseases) have shown that shear wave velocity values increase as the degree of fibrosis increases [6, 7]. Recently studies have shown that ARFI values in the liver and the spleen can predict portal hypertension, esophageal varices and variceal bleeding risks in adults [8–13]. However, before investigating the pathological spleen shear wave velocities, it is important to know the normal values.

The goal of our work was to study the reference values of spleen stiffness measured by ARFI in a sample of 60 healthy children using two probes (curvilinear and linear). We found one study establishing normal values of spleen rigidity using ARFI in healthy children [14]. We went further by investigating whether there are significant differences in the shear wave velocities between two types of transducers given that the frequencies of the pulsations emitted by each type of transducer are different.

Materials and methods

This prospective study was conducted February–May 2012. The study was approved by the hospital's ethics committee, and informed consent was provided in all cases. Participants were recruited among in-patients and out-patients without known hepatic disease. Children's body mass index had to be between the 2nd and 93rd percentiles. Percentiles for body mass index were calculated using tables from the World Health Organization [15]. We excluded children with raised transaminases, abnormal gray-scale US imaging, chronic diseases and those undergoing treatment with hepatotoxic drugs. In newborns the blood transaminase levels were analyzed using umbilical cord blood after birth.

The children were divided into four age groups: group I (<1 month), group II (1 month to <1 year), group III (1 year to <7 years) and group IV (7–14 years).

First, abdominal sonography was conducted with a Doppler study of the portal vein and the right suprahepatic vein. In the absence of pathological findings, the ARFI study was performed next. No special preparation or sedation was required in any case. Splenic elastography was performed using an ACUSON 2000 ultrasound machine (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA) equipped with virtual-touch tissue quantification software to obtain the measurements of shear wave velocity propagation at different regions of interest. Two transducers were used: a convex 4C1 (2.67-MHz pulsation frequency) and a linear 9L4 (4-MHz pulsation frequency). The regions of interest had set dimensions (1.0×0.5 cm for the

convex probe and 0.5×0.5 cm for the linear probe) and were placed to avoid vascular structures (Fig. 1). The region of interest can be placed with a depth limit of 8 cm for the 4C1 probe and 5.5 cm for the 9L4 probe. The measurements were obtained by three radiologists (TF, MM, TC) with 5 years, 1 year, and 1 year of experience, respectively, using ARFI. All of the scans were performed by one of the two radiologists with 1 year of experience in consensus with the radiologist with 5 years of experience using ARFI; the more experienced radiologist was always present during the scan.

The children were placed in the supine position, and the measurements were obtained with a vertical orientation to the spleen during free breathing. Five measurements were obtained with each probe, with a depth greater than 1 cm from the surface (range of depth 1.1–7.4 cm with the 4C1 probe and 1.1–4 cm with the 9L4 probe). Six hundred measurements were obtained, 300 with the 4C1 probe and 300 with the 9L4 probe. The mean shear wave velocity and standard deviation were calculated for each child with each transducer. When a velocity measurement was incorrect, the machine automatically marked it as a failed measurement.

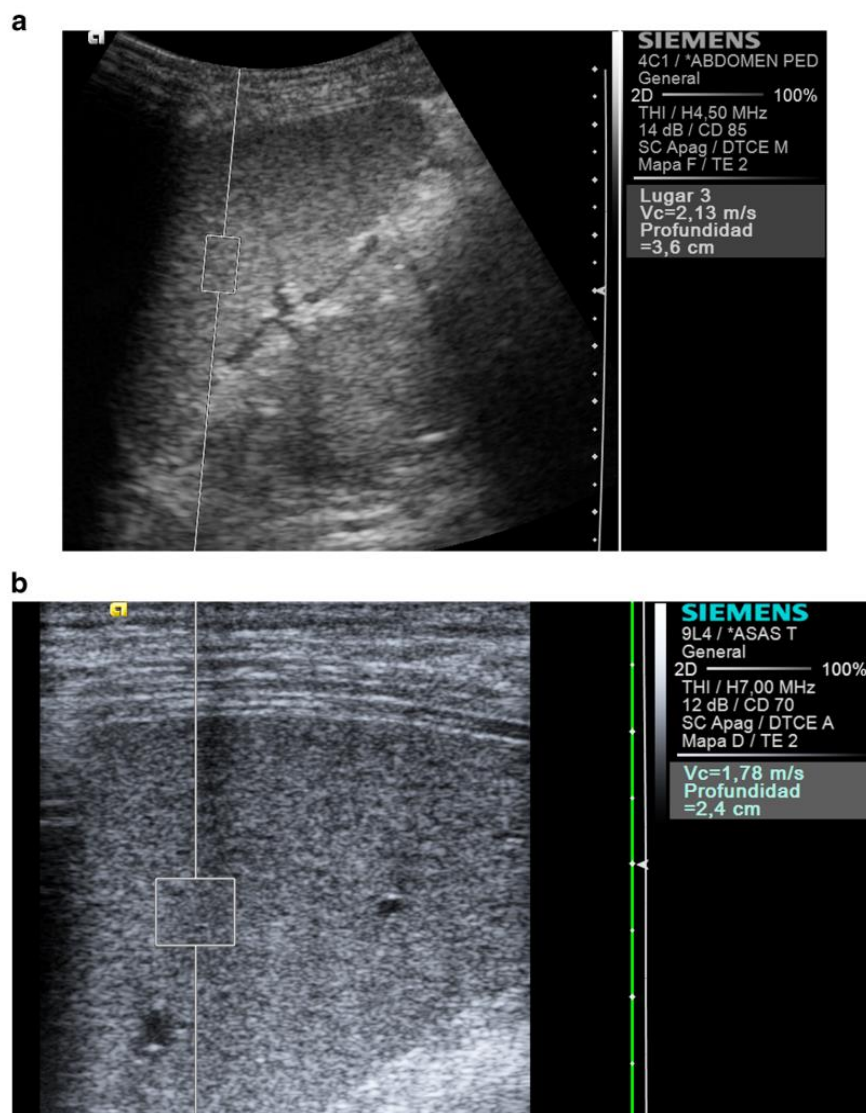
We used SPSS 15.0 (IBM, Armonk, NY) and MedCalc (UpdateStar, Berlin, Germany) for statistical analyses using the following variables: gender, age, body mass index, type of transducer, velocity in the portal vein, portal vein diameter, and depth and size of the spleen. We also calculated the median, interquartile ranges, mean, standard deviation and confidence intervals for each age group and the total sample. To make comparisons across groups and transducers we used the ANOVA test (two-factor) and Bonferroni test (multiple comparisons) post-hoc. For post hoc comparisons between groups, we used the Student's *t*-test. An alpha level of 0.05 was chosen. The Bland–Altman method was used to assess the agreement between probes [16].

Results

Sixty-eight children were recruited for the study. Eight of these were excluded: five because of elevated transaminases, one because of treatment with risperidone and elevated transaminase level, one because of hemolytic anemia and one because of hepatic calcifications on sonography. The final study population consisted of 60 children (36 girls and 24 boys) between 1 day and 14 years of age.

Measurements were not invalidated by breathing or other motion. Table 1 shows the mean, standard deviation, and range of the measurements obtained, confidence interval, median, interquartile range and spleen size with each transducer and for each age group. Only measurements obtained with the convex probe showed significant differences among age groups (Table 2). Differences were found in the values of spleen stiffness measured by the 4C1 probe between groups

Fig. 1 Shear wave velocity measurements in a healthy 9-year-old girl. **a** Shear wave velocity measurement using a 4C1 probe in a region of interest (ROI) of 1.0×0.5 cm at a depth of 3.6 cm. Shear wave velocity is 2.13 m/s. **b** Shear wave velocity measurement in the same girl using a 9L4 transducer in an ROI of 0.5×0.5 cm at a depth of 2.4 cm. Shear wave velocity is 1.78 m/s. The higher-frequency probe allows depiction of small vessels so they can be avoided



I and III ($P<0.01$) and between I and IV ($P<0.01$). No differences were found between the groups for the measurements made with the linear probe. No statistically significant differences were found between the values obtained with the 4C1 and the 9L4 probes within age groups.

In light of these results, we combined group I with group II and group III with group IV; in other words, we compared children younger than 1 year with the rest of the sample, as shown in Table 3. With the 4C1 probe, children younger than 1 year had lower mean shear wave velocity compared to the older children ($P<0.001$). There was no such difference when using the 9L4 probe.

The overall mean shear wave velocities were 2.17 m/s (SD 0.35, 95% CI 2.08–2.26) with the 4C1 probe and 2.15 m/s

(SD 0.23, 95% CI 2.09–2.21) with the 9L4 probe (not significant). The 4C1 probe measurements had higher variance.

Figure 2 shows a Bland–Altman plot for the agreement between probes. The mean difference was 0.02 m/s (SD 0.337, 95% CI 0.64–0.68). Gender had no effect on the measurements.

Discussion

In children with chronic liver diseases, it is very important to know the degree of hepatic fibrosis to make therapeutic decisions to improve the disease prognosis. The gold standard technique to study fibrosis is liver biopsy, but this is an

Table 1 Shear wave velocity and splenic size by transducer and age group

Age group		GROUP I (<1 month) n=15	GROUP II (1 month to <1 year) n=15	GROUP III (1 year to <7 years) n=15	GROUP IV (7–14 years) n=15
Shear wave velocity, m/s (4C1 convex probe)	Mean (SD)	1.95 (0.39)	2.10 (0.36)	2.34 (0.23)	2.31 (0.24)
	Range	1.33–2.68	1.46–2.63	1.93–2.73	1.94–2.80
	95% CI of the mean	1.95±0.22	2.10±0.20	2.34±0.13	2.31±0.13
	Median	1.93	2.12	2.32	2.26
	Interquartile range	0.72	0.66	0.54	0.37
Shear wave velocity, m/s (9L4 linear probe)	Mean (SD)	2.06 (0.23)	2.15 (0.24)	2.15 (0.13)	2.25 (0.26)
	Range	1.68–2.45	1.69–2.47	1.82–2.37	2.00–3.09
	95% CI of the mean	2.06±0.13	2.15±0.13	2.15±0.07	2.25±0.15
	Median	2.08	2.17	2.18	2.24
	Interquartile range	0.43	0.50	0.27	0.33
Spleen size, cm	Mean (SD)	4.25 (0.70)	5.39 (0.82)	7.47 (0.91)	9.73 (1.37)
	Range	3.00–5.50	3.30–6.50	5.90–9.00	7.50–12.40
	95% CI of the mean	4.25±0.39	5.39±0.48	7.47±0.50	9.73±0.76

CI confidence interval, SD standard deviation

invasive technique with risk for complications from bleeding, biliary tract damage and infection. For this reason, alternative non-invasive tests to evaluate fibrosis are being studied.

Among these tests are shear wave US elastography techniques, which include transient elastography, acoustic radiation force impulse elastography, elastography point quantification and supersonic shear imaging. All of these techniques allow quantifying shear wave velocity and allow estimation of tissue stiffness, either expressed in m/s or in kilopascals.

Transient elastography evaluates liver elasticity by creating an elastic shear wave within the liver by means of an external vibrator, measuring the propagation speed and calculating the corresponding stiffness. Good correlations have been obtained with liver biopsy, although the evaluations are made in a fixed region of interest and the measurements are impossible to perform in children with ascites.

In ARFI the shear wave is created by means of an acoustic pulse, so it can be performed in children with ascites. ARFI

Table 2 ANOVA table for shear wave velocity among age groups for the 4C1 linear probe

Shear wave velocity mean (standard deviation) m/s				F	P-value	Post-hoc contrasts	Post-hoc P-values
GROUP I	GROUP II	GROUP III	GROUP IV				
1.95 (0.39)	2.10 (0.36)	2.34 (0.23)	2.31 (0.24)	5.29	<0.001	I v. II I v. III I v. IV II v. III II v. IV III v. IV	1.00 0.01 ^a 0.01 ^a 0.22 0.44 1.00

^a Statistically significant differences

Table 3 Comparison of shear wave velocity between children younger than 1 year and children older than 1 year using two types of probes

	Groups I and II (<1 year) Mean (standard deviation) n=30	Groups III and IV (1–14 years) Mean (standard deviation) n=30	Student's <i>t</i> -test	P-value
Shear wave velocity, m/s (4C1 convex probe)	2.01 (0.39)	2.32 (0.23)	−3.73	<0.001
Shear wave velocity, m/s (9L4 linear probe)	2.09 (0.23)	2.20 (0.21)	−1.89	0.06

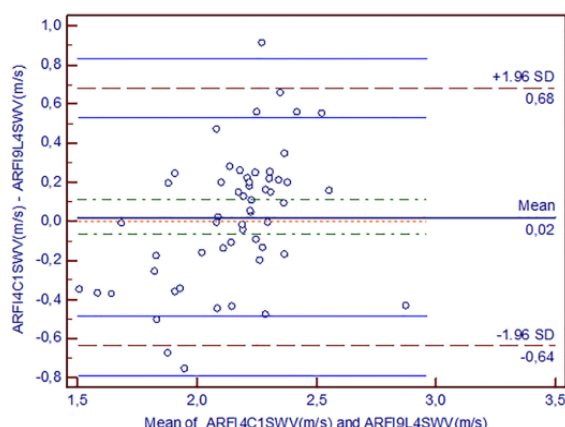


Fig. 2 Bland–Altman plot shows the 95% confidence interval for bias and the limits of agreement in shear wave velocity between the 4C1 probe and the 9L4 probe. Measurements are expressed in m/s. *ARFI* acoustic radiation force impulse imaging, *SWV* shear wave velocity

has a smaller region of interest than transient elastography, so fewer blood vessels are included, and, being integrated into a conventional US device, the region of interest in ARFI is visible and mobile so the operator can choose the area to place it.

Supersonic shear imaging is a newer elastography technique with fewer studies published. It is based on the combination of a radiation force induced into tissues by focused ultrasonic beams and a very high frame rate US imaging sequence that is able to capture the transient propagation of resulting shear waves in real time. Elasticity is displayed using a color-coded image superimposed on a B-mode image, and at the same time the mean and standard deviation of the measured elasticity is expressed in kilopascals [1, 4, 17–19].

Elastography point quantification is the newest shear-wave based elastography technique. It is very similar to ARFI technically, but there is scarce literature and normal values in the liver have not been determined [20]. In children, these techniques are of special importance because of the necessity in avoiding invasive tests. Although there are few publications involving children, some studies show a good correlation between ARFI and histological hepatic fibrosis in children with chronic hepatopathies [6, 7].

The presence of esophageal and gastric varices has an associated high risk of bleeding. Thus it is important to diagnose and monitor the presence of varices and to establish the correct treatment. The diagnostic screening is performed via gastroscopy, which is an invasive technique that is not exempt from risks [21]. For this reason, it would be advantageous to have non-invasive tests available to determine the group of patients with a greater risk for varices, with the aim of reserving gastroscopies for this group.

Recently some studies have determined the ARFI values in the liver and the spleen that predict portal hypertension,

esophageal varices, and variceal bleeding risks in the adult population, thus potentially minimizing the number of gastroscopies [12, 13]. Gallotti and colleagues [22] were the first authors to study the stiffness measured by ARFI in adult abdominal organs, observing that the spleen was the most rigid viscera. All of the studies that followed confirmed this finding. In this regard, Rifai et al. [1] argued that the spleen's higher rigidity may be because the spleen receives greater blood pressure for its arterial perfusion, while 75% of hepatic perfusion is venous. In a first study in adults, Bota et al. [9] concluded that splenic shear wave velocity values have a high predictive value for diagnosing hepatic cirrhosis but that these values are not helpful for predicting the development of varices or bleeding risk. A second study [10] included adults with a new diagnosis of hepatic cirrhosis who had not received treatment with beta blockers and concluded that the ARFI values for the liver and spleen, in combination with ascites, had a good positive predictive value for predicting esophageal varices. Some of these studies included small samples of healthy adult control patients.

Only one study [14] examined splenic elasticity in healthy children. Although one of the major causes of splenomegaly is portal hypertension caused by chronic liver disease, there are other causes of splenomegaly such as infections, lymphoproliferative disorders and deposition diseases. We have not found published articles on spleen elasticity in these diseases. Presumably, in the same way as the range of shear wave velocity values can be different depending on the diseases affecting the liver, this can happen with spleen diseases. It would be interesting to conduct future studies to investigate splenic shear wave velocity values in various diseases. However, before investigating the pathological values, it is important to establish the normal values of the healthy pediatric population.

One of the purposes of the current study was to determine whether there were differences in the velocities obtained with each transducer. The frequency of the pulsations emitted by each type of probe is different, which may have influenced the values obtained for the shear velocity. Considering the whole group, there was no statistical difference. Because the Bland–Altman plot shows good agreement between the probes, they seem to be interchangeable. However, the linear probe may be preferred because it had less variance among readings. In this work, differences in the measurements of splenic rigidity between groups I and III and groups I and IV were found when using the 4C1 probe; these differences were from the smaller values obtained for group I (age <1 month). No significant differences were found among age groups using the 9L4 probe. Because no statistically significant differences were found between groups I and II or between groups III and IV, we combined the patient groups to compare children younger than 1 year (groups I and II) with the rest of the sample. Using this approach, we found significant differences between the

younger and older groups for measurements made with the 4C1 probe, in the sense that the stiffness was lower in children younger than 1 year (Table 2). This result also occurred with the 9L4 probe, although the difference was not statistically significant. When we compared the results obtained with each probe within each group, no significant differences were found between probes.

When comparing the shear wave velocity of 2.17 m/s (SD 0.35) from our total sample of 60 children measured by the 4C1 probe with the published value for adults, we see that our value was somewhat higher than the value presented by Bota [9] (2.04 m/s), very similar to the value presented by Ye et al. [13] (2.17 m/s), and lower than the values presented by Grgurevic et al. [2] (2.27 m/s), Rifai et al. [1] (2.86 m/s) and Gallotti et al. [22] (2.44 m/s). In comparison with the results obtained by Lee et al. [14] in children (2.25 m/s), our measurements were lower. However, this comparison is difficult to make because in Lee's study different probes were used depending on the age of the participant (the 9L4 probe was used for children younger than 5 years, and the 4C1 probe was used for children older than 5 years), resulting in a non-homogeneous comparison. In the study by Lee et al. [14], it is unknown whether the type of probe influenced the results. Another work by the authors of the current study that examined hepatic ARFI values in the same group of 60 healthy children found that the hepatic shear wave velocity of 1.19 m/s measured by the 4C1 probe was lower than the splenic value of 2.17 m/s [23]. Furthermore, the variability of the liver measurements was lower than that of the spleen. This result agrees with findings of others [1, 22].

Although splenomegaly is a consequence of portal hypertension, no positive correlation between spleen size and shear wave velocity was found in reviewed articles [1, 11, 24]. In contrast, we found a positive correlation with the values determined by the 4C1 probe and spleen size.

In a study of liver ARFI in children, Hanquinet et al. [25] used two types of transducers and concluded that both performed well. However, they did not compare the probes within patients and consequently could not compare the measurements between transducers. In our study, five measurements were collected in each child with each probe, with a depth greater than 1.1 cm, and we found significant differences between the probes concerning the mean depth at which they were used. The 9L4 probe was used in a more superficial depth range. We found a positive correlation between the depths at which the measurements were obtained and the shear wave velocity value. In other words, at a greater depth, a greater splenic rigidity was detected. This could be the reason that children younger than 1 year had significantly lower shear wave velocity values than those older than 1 year using the 4C1 probe. Spleen size increases with age, so in older children with a larger spleen the measurements were deeper than in younger children and the values were higher. On the

other hand, differences between groups were not significant with the 9L4 probe, maybe because the measurements were obtained at a lesser depth with this probe. Moreover, unlike the 9L4 probe, the 4C1 probe was not conducive to avoiding all vessels, because of its larger region of interest, which could result in less robust measurements. In this study it was easier to obtain the measurements in neonates and children younger than 1 year with the 9L4 probe because it was easier to select a location free of vessels using the probe's smaller region of interest and greater spatial resolution.

When we compared the results obtained with each type of probe in the 60 children, no significant differences were found between their means, but the variance was significantly higher with the 4C1 probe. This could be because the field of view of 4C1 is bigger than that of 9L4, and therefore the probability of dispersion of the measurements is higher. The higher variability may also be related to the fact that the depth range of the measurements was wider with the 4C1 probe than the 9L4 probe.

Some limitations of this study need to be considered. The sample size was relatively small and there was considerable variance in the shear velocity measurements. Also, the three radiologists performing measurements most likely had some inter-observer variability, which was not assessed or accounted for.

Conclusion

Splenic acoustic radiation force impulse imaging is feasible and easily conducted in children. Mean values of 2.17 m/s (SD 0.35, 95% CI 2.08–2.26) with the 4C1 probe and 2.15 m/s (SD 0.23, 95% CI 2.09–2.21) with the 9L4 probe were found in healthy children, helping to establish normal values for children ages 0 to 14 years. The difference in mean between measurements obtained using different types of probes was not significant.

Conflicts of interest None

References

1. Rifai K, Cornberg J, Bahr M et al (2011) ARFI elastography of the spleen is inferior to liver elastography for detection of portal hypertension. *Ultraschall Med* 32:24–30
2. Grgurevic I, Cikara I, Horvat J et al (2011) Noninvasive assessment of liver fibrosis with acoustic radiation force imaging: increased liver and splenic stiffness in patients with liver fibrosis and cirrhosis. *Ultraschall Med* 32:160–166
3. Sporea I, Sirli R, Bota S et al (2011) Is ARFI elastography reliable for predicting fibrosis severity in chronic HCV hepatitis? *World J Radiol* 3:188–193

4. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M et al (2012) Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 19:212–219
5. Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B et al (2011) Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 106:2112–2120
6. Noruegas MJ, Matos H, Goncalves I et al (2012) Acoustic radiation force impulse-imaging in the assessment of liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 42:201–204
7. Marginean CO, Marginean C (2012) Elastographic assessment of liver fibrosis in children: a prospective single center experience. *Eur J Radiol* 81:e870–e874
8. Li Y, Qian L, He W (2009) A study on the relationship between liver fibrosis staging and spleen volume by computed tomography in patients with chronic hepatitis B. *Chin J Misdiagnostics* 9:7561–7562
9. Bota S, Sporea I, Sirli R et al (2010) Spleen assessment by acoustic radiation force impulse elastography (ARFI) for prediction of liver cirrhosis and portal hypertension. *Med Ultrason* 12:213–217
10. Bota S, Sporea I, Sirli R et al (2012) Can ARFI elastography predict the presence of significant esophageal varices in newly diagnosed cirrhotic patients? *Ann Hepatol* 11:519–525
11. Furuichi Y, Moriyasu F, Taira J et al (2012) Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography. *J Gastroenterol* 48:1061–1068
12. Chen S, Li Y, Lai H et al (2012) Noninvasive assessment of liver fibrosis via spleen stiffness measurement using acoustic radiation force impulse sonoelastography in patients with chronic hepatitis B or C. *J Viral Hepat* 19:654–663
13. Ye X, Ran H, Cheng J et al (2012) Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med* 31:1245–1253
14. Lee M-J, Kim MJ, Han KH et al (2013) Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur J Radiol* 82:290–294
15. World Health Organization (2011) WHO Anthro, version 3.2.2. <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>. Accessed 27 Jan 2015
16. Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1:307–310
17. Takahashi H, Ono N, Eguchi Y et al (2010) Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int* 30:538–545
18. Sirli R, Bota S, Sporea I et al (2013) Liver stiffness measurements by means of supersonic shear imaging in patients without known liver pathology. *Ultrasound Med Biol* 8:1362–1367
19. Pariente D, Franchi-Abella S (2010) Paediatric chronic liver diseases: how to investigate and follow up? Role of imaging in the diagnosis of fibrosis. *Pediatr Radiol* 40:906–919
20. Ma JJ, Ding H, Mao F et al (2014) Assessment of liver fibrosis with elastography point quantification technique in chronic hepatitis B virus patients: a comparison with liver pathological results. *J Gastroenterol Hepatol* 29:814–819
21. Chongsrisawat V, Vejapipat P, Siripon NB (2011) Transient elastography for predicting esophageal/gastric varices in children with biliary atresia. *BMC Gastroenterol* 18:41
22. Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R (2010) Acoustic radiation force impulse-imaging (ARFI) technique in ultrasound with virtual touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiol Med* 115:889–897
23. Fontanilla T, Canas T, Macia A et al (2014) Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a linear probe. *Ultrasound Med Biol* 40:470–477
24. Mannelli L, Godfrey E, Joubert I et al (2010) MR elastography: spleen stiffness measurements in healthy volunteers — preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol* 195:387–392
25. Hanquinet S, Courvoisier D, Kanavaki A et al (2013) Acoustic radiation force impulse imaging — normal values of liver stiffness in healthy children. *Pediatr Radiol* 43:539–544

6. 3 ARTÍCULO 3. HEPATIC AND SPLENIC ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE (ARFI) SHEAR WAVE VELOCITY ELASTOGRAPHY IN CHILDREN WITH LIVER DISEASE ASSOCIATED WITH CYSTIC FIBROSIS

Este artículo está basado en un estudio prospectivo transversal realizado en 72 pacientes pediátricos con Fibrosis Quística (FQ) para estudiar los valores de VC hepática y esplénica.

La enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (EHAFQ) es la segunda causa de mortalidad en estos pacientes, por lo que disponer de una técnica no invasiva cuantitativa que permita su detección y monitorización supone una herramienta que potencialmente puede mejorar el manejo de estos pacientes.

El objetivo de este trabajo es estudiar la utilidad de ARFI hepático y esplénico en la detección de EHAFQ en niños.

Se estudiaron 72 pacientes diagnosticados de FQ con edades comprendidas entre los 9 meses y 18 años. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución (ANEXO 4) y se obtuvo el consentimiento informado en todos los casos (ANEXO 5). Para el diagnóstico de EHAFQ se utilizaron los criterios de la Dra. Colombo.

A todos los pacientes se les realizó ecografía abdominal convencional y Doppler, así como ARFI esplénico y hepático, tanto en el lóbulo hepático derecho (LHD) como en el lóbulo hepático izquierdo (LHI) en el mismo día, y análisis de sangre en el intervalo de un mes. Para el estudio de la vesícula biliar en ecografía, se citó a los pacientes con 6 horas de ayunas. La valoración de la afectación hepática por ecografía se obtuvo con la escala de Williams (Tabla 6). La técnica ARFI se realizó en un equipo de ecografía ACUSON S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) equipado con el software específico para la generación y detección de las ondas de cizallamiento Virtual Touch Tissue Quantification con una sonda multifrecuencia, 4C1 convexa. Durante la exploración, los pacientes permanecían tumbados en decúbito supino y las medidas se realizaron sin apnea. En niños menores de 7 años se realizó un abordaje subcostal del hígado, y en mayores de 7 años intercostal. El bazo se

estudió orientado en vertical. Se obtuvieron las medidas evitando ejercer presión sobre el paciente. Se realizaron 5 medidas de VC en cada lóbulo hepático y 5 medidas en el bazo. Se calculó la media y la desviación típica para cada lóbulo. Los resultados se expresaron en metros/segundo (m/s). Cuando la medida no era válida el ecógrafo la desestimaba. En cada paciente se completaron todas las medidas válidas.

Los resultados de la elastografía se compararon con los valores normales obtenidos en los estudios previos en niños sanos, realizados con anterioridad por parte de las autoras de este artículo, y que dieron lugar a la publicación de los artículos expuestos arriba.

RESULTADOS:

ELASTOGRAFÍA ARFI HEPÁTICA: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la VC hepática (LHD y LHI) entre el grupo de niños sanos y el de FQ (LHD $p=0.386$, LHI $p=0.578$). Al igual que en los pacientes sanos, en el grupo de pacientes con FQ la VC en el LHI es más alta que en el LHD ($\bar{x}=1.29\text{m/s}$ y $\bar{x}=1.22\text{ m/s}$, respectivamente, $p=0.019$). Al comparar los pacientes con EHAFQ ($n=23$) con el grupo control ($n=60$), encontramos valores significativamente más altos, al realizar los análisis post-Hoc, en el LHD en los pacientes con EHAFQ. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en la VC del LHI al realizar dichas comparaciones. Analizando la curva ROC encontramos un valor de corte para la VC en el LHD de 1.27m/s con una sensibilidad de $56,5\%$ y una especificidad $90,5\%$. Mientras que para la VC en el LHI, el área bajo la curva ROC (0.529) no fue significativa.

ELASTOGRAFÍA ARFI BAZO: Los pacientes con FQ tienen valores más altos de VC esplénica que el grupo control ($p<0.0001$). Al comparar los pacientes con EHAFQ ($n=23$) frente a los que no tienen enfermedad hepática ($n=49$), no encontramos diferencias significativas.

LABORATORIO: Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre el valor de VC en el LHD y las siguientes variables: IMC, FEV 1, GOT, GPT, GGT, FA, Bilirrubina, Glucosa, Colinesterasa y tiempo de protrombina. Se encontró una correlación estadísticamente significativa negativa con el IMC (-0.239 ,

p=0.044) y positiva con AST (0.397, p=0.001) y GGT (0.386, p=0.001). También se calculó la correlación de Pearson entre el valor de VC esplénica y las variables anteriores, sin que se encontrase ninguna correlación estadísticamente significativa.

Research Article

Hepatic and Splenic Acoustic Radiation Force Impulse Shear Wave Velocity Elastography in Children with Liver Disease Associated with Cystic Fibrosis

Teresa Cañas,¹ Araceli Maciá,² Rosa Ana Muñoz-Codoceo,¹ Teresa Fontanilla,³ Patricia González-Ríos,¹ María Miralles,³ and Gloria Gómez-Mardones¹

¹Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, 28009 Madrid, Spain

²Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), 28040 Madrid, Spain

³Hospital Universitario Puerta de Hierro, 28222 Majadahonda, Spain

Correspondence should be addressed to Teresa Cañas; tcanasmacia@yahoo.es

Received 9 September 2015; Accepted 15 October 2015

Academic Editor: Yukihisa Takayama

Copyright © 2015 Teresa Cañas et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. Liver disease associated with cystic fibrosis (CFLD) is the second cause of mortality in these patients. The diagnosis is difficult because none of the available tests are specific enough. Noninvasive elastographic techniques have been proven to be useful to diagnose hepatic fibrosis. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging is an elastography imaging system. The purpose of the work was to study the utility of liver and spleen ARFI Imaging in the detection of CFLD. **Method.** 72 patients with cystic fibrosis (CF) were studied and received ARFI imaging in the liver and in the spleen. SWV values were compared with the values of 60 healthy controls. **Results.** Comparing the SWV values of CFLD with the control healthy group, values in the right lobe were higher in patients with CFLD. We found a SWV RHL cut-off value to detect CFLD of 1.27 m/s with a sensitivity of 56.5% and a specificity of 90.5%. CF patients were found to have higher SWC spleen values than the control group. **Conclusions.** ARFI shear wave elastography in the right hepatic lobe is a noninvasive technique useful to detect CFLD in our sample of patients. Splenic SWV values are higher in CF patients, without any clinical consequence.

1. Introduction

Hepatic chronic disease associated with cystic fibrosis is the second cause of mortality in cystic fibrosis (CF) patients. The real prevalence of cystic fibrosis liver disease (CFLD) is unknown (it is estimated between 13 and 25%) owing to its difficult diagnosis because none of the available tests are specific or sensitive enough and also because there is a discrepancy between the ultrasound findings, the laboratory tests, and the clinical manifestations [1, 2].

CFLD usually appears during childhood, with a peak incidence in teenage years, and usually has a progressive and slow course. Clinical manifestations of the disease are varied and include neonatal cholestasis, asymptomatic hepatomegaly, liver steatosis, biliary tract complications, and portal hypertension, which may require hepatic transplantation [3–5].

CFLD happens more frequently in males, in patients with severe mutations, and in patients with pancreatic

insufficiency, with a poor nutritional status, and with a history of neonatal meconium ileus. No specific mutation has been associated with the presence and severity of CFLD [2, 6, 7].

Transaminase levels are altered when the disease is advanced. This is due to the fact that the primary involvement of the disease is biliary, and transaminase values are related to hepatocyte injury rather than to biliary function. For this reason, hepatic involvement is usually subclinical and a combination of clinical examination and different laboratory and imaging techniques is required to make the diagnosis. Dr. Colombo et al. [6] criteria have been accepted for diagnosing CFLD and consist in two of the following findings which are seen at least during two consecutive visits in one year:

- (1) Hepatomegaly, with liver edge >2 cm below costal margin in the midclavicular line and confirmed by ultrasound,

- (2) at least 2 of the 3 of AST, ALT, and GGTP above the upper limit of normal.

Ultrasound altered parenchymal pattern (diffuse high echogenicity suggestive of steatosis) is not considered a diagnostic criterium.

The use of hepatic biopsy is controverted in these patients because it is an invasive technique which may have complications and also because there is a 20% of interobserver variability [8]. Furthermore, biliary focal fibrosis, which is the typical pathologic lesion in CFLD, has a patchy liver involvement, which may be related to false negative results after liver biopsy. Because of these reasons biopsy is not used as a screening technique to estimate fibrosis [6, 9, 10], but rather it is used just in dubious cases or when cirrhosis is suspected.

During the last years noninvasive elastographic techniques have been developed and have been proven to be useful to diagnose hepatic fibrosis. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging (Siemens-ACUSON) is an ultrasound elastographic technique which is integrated in an ultrasound device, based on the measurement of shear wave velocity (SWV) in a ROI (region of interest). SWV is related to mechanic tissue properties; the higher the shear wave speed, the higher the rigidity of the tissue [11].

So far, the authors have found a few articles that report the usefulness of ARFI in the detection of CFLD, in which [9, 12–16] higher SWV values are found in patients with a higher risk of hepatic involvement. However, these studies did not have a group of healthy controls to compare the SWV values. Recently some articles have been published reporting the usefulness of hepatic and splenic ARFI in predicting the risk of portal hypertension and the appearance of oesophageal varices or variceal bleeding in adults [17–20]. However, we have not found studies concerning the usefulness of splenic ARFI in the detection of CFLD.

The aim of the present study is to evaluate the usefulness of hepatic and splenic ARFI in the detection of CFLD.

2. Materials and Methods

The study was performed during July 2015. Seventy-two patients with CF disease (45 boys and 27 girls) between 9 months and 18 years old were included. The study was approved by the local ethical committee and written informed consent was obtained in all cases. All patients received the same day abdominal ultrasound, Doppler study, and hepatic and splenic ARFI study and laboratory blood tests within one month. Dr. Colombo et al. criteria were used to diagnose CFLD [6, 9].

SWV values were compared with the values of healthy controls previously studied by the authors [21, 22].

Anthropometric and other data of the patient were saved and studied, including age, gender, body mass index (BMI), history of neonatal meconium ileus, presence of pancreatic insufficiency, treatment with ursodeoxycholic acid, laboratory tests results, and pulmonary function (FEV1). Exclusion criteria were coinfection by hepatotropic viruses, hepatic

TABLE 1: Williams ultrasound score [23].

Points	1	2	3
Parenchyma	Normal	Coarse	Irregular
Echogenicity (periportal fibrosis)	None	Moderate	Severe
Liver edge	Smooth	Irregular	Nodular
Score	3 (normal)	>4 (hepatopathy)	9 (cirrhosis)

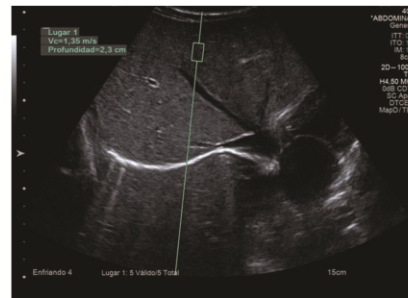


FIGURE 1: Shear wave velocity (SWV) measurement with the 4 CI probe in a region of interest 1×0.5 cm at a depth of 2.3 cm. SWV = 1.35 m/s.

disease of other causes, and hepatic surgery history. No patient of the selected group was excluded.

2.1. Ultrasound. All patients received an ultrasound examination of the abdomen, a portal and splenic color and spectral Doppler examination, and left hepatic vein color and spectral Doppler examination using a convex ultrasound-probe (4C1-probe, Siemens-ACUSON S2000, Mountain View, CA, USA). The abdominal ultrasound included a detailed examination of the liver, and hepatic involvement was graded according to Williams scale [23], Table 1. This scale considers hepatic echotexture, periportal echogenicity, and hepatic surface nodularity and scores the findings, 3 normal, over 4 suggestive of hepatopathy, and 9 suggestive of cirrhosis. Signs of portal hypertension, presence of ascites, and focal liver lesions were evaluated.

2.2. ARFI. ARFI hepatic and splenic elastography was performed using a convex multifrequency probe (4C1) on an ACUSON S2000 device (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) with the specific software for generating and tracking shear waves Virtual Touch Tissue Quantification. All studies were performed by a radiologist with 3 years of experience in performing ARFI. SWV was measured in several ROIs within the liver and the spleen. A rectangular ROI with fixed dimensions (1×0.5 cm) was adjusted under ultrasound control in the liver and in the spleen to avoid identifiable blood vessels and biliary structures (Figure 1).

Patients were supine and breathing normally when measurements were performed. For children younger than 7 years old, a subcostal approach was used; in children over 7 years

TABLE 2: Liver and spleen ARFI shear wave velocity normal values [21, 22].

	Mean (SD)	95% confidence interval
SWV right hepatic lobe (m/s)	1.19 (0.13)	1.15–1.23
SWV left hepatic lobe (m/s)	1.27 (0.19)	1.22–1.32
SWV spleen (m/s)	2.17 (0.35)	2.08–2.26

old, an intercostal approach was used. Minimal scanning pressure was applied by the operator. Five valid measurements of SWV were performed in each hepatic lobe (right hepatic lobe (RHL) and left hepatic lobe (LHL)) deeper than 1 cm from the probe; and five valid measurements were performed in the spleen. SWV means and standard deviations were calculated for each hepatic lobe and for the spleen in each patient; the results were expressed in meters per second (m/s). Unreliable velocity measurements caused the machine to automatically display XXXX and were not taken into consideration in shear wave velocity calculations. The number of nonvalid measurements was not registered. Measurements were repeated until five reliable values for a complete examination were obtained. The range of depths between which the measurements were taken was 2.55–5.86 cm in the RHL, 1.96–5.40 cm in the LHL, and 1.72–4.73 cm in the spleen.

Liver and spleen SWV values were compared to those obtained and published by the authors in healthy children [21, 22], Table 2.

2.3. Laboratory Tests. Blood tests were performed to all patients either the same day of the ultrasound and ARFI or after one month. The tests included determination of necrobiosis enzymes, alanine-aminotransferase (ALT or GPT) and aspartate-aminotransferase (AST or GOT); of cholestasis enzymes γ -glutamyl-transpeptidase, alkaline phosphatase (AP), and total and direct and indirect bilirubin; of hepatic synthesis markers: glucose, albumin, and cholinesterase; and also of prothrombin time.

2.4. Statistical Analysis. SPSS 21.0 (IBM, Armonk, NY) was used for statistical analysis. P values < 0.05 were considered to indicate statistical significance. Normal distribution was tested using Kolmogorov-Smirnov test. Data followed normal distribution and parametric test was used. To make comparison between two groups Student's t -test was used. To make comparison across groups ANOVA test and Bonferroni test were used. Correlations were assessed by Pearson's correlation coefficient. Moreover the areas under the ROC (AUROC) curves were calculated. Cut-off values for the prediction CFLD were defined using Youden's index. The optimal cut-off was defined as the cut-off with the highest sum of sensitivity and specificity.

3. Results

Seventy-two patients with CF were studied. Patient characteristics are shown in Table 3. Fifty-four patients with CF

without LD (75%) and 20 with CFLD (86.95%) had pancreatic insufficiency. Ten patients with CF without LD (13.88%) and five with CFLD (21.73%) had a history of meconium ileum. Pulmonary function mean (FEV1) in CFLD patients was 91% and that of patients with CF without CFLD was 87.85%.

3.1. Ultrasound. Based on Williams ultrasound score patients were divided into score 3 (normal ultrasound) and scores 4–9 (mild to moderate hepatopathy), Table 2. In the group of patients with CFLD there were 12 patients with normal ultrasound and 11 patients with altered ultrasound. In the group of patients without liver involvement 39 of the patients had a normal ultrasound and 10 patients had altered ultrasound. None of the patients had cirrhosis ultrasound criteria or ascites.

3.2. Hepatic ARFI. No statistically significant difference was found between both SWV in the right hepatic lobe and SWV in left hepatic lobe between healthy children ($n = 60$) and the global CF group ($n = 72$) (RHL $P = 0.386$ and LHL $P = 0.578$). In CF patients SWV values were higher in the LHL than in the RHL ($\bar{x} = 1.29$ m/s and $\bar{x} = 1.22$ m/s, resp., $P = 0.019$), as happens in healthy children [12, 21].

Results of the ANOVA test are shown in Table 4. Comparing the SWV values of RHL in the three groups (group I: healthy children; group II: children with CF without liver disease; group III: children with CFLD) we found a significant value of F ($P = 0.003$). The post hoc comparisons indicate that the differences are due to the comparison between group III (CFLD) and groups I (control healthy group) and II (CF without liver disease) because values in the RHL were higher in patients with CFLD. However, no difference was found comparing LHL values ($P = 0.397$).

When we calculate the area under the ROC curve, we found a SWV RHL cut-off value to detect CFLD of 1.27 m/s, with a sensitivity of 56.5% and a specificity of 90.5% (Figure 2). The AUROC for SWV in the RHL was 0.746 $P < 0.001$ (95% CI 0.61–0.88). The AUROC curve (0.529) for SWV in the LHL was not significant.

3.3. Splenic ARFI. CF patients were found to have higher SWV than the control group of healthy children ($P < 0.0001$). No significant difference was found when comparing patients with CFLD ($n = 23$) with those CF patients without hepatic involvement ($n = 49$), Table 4.

3.4. Laboratory Tests. Pearson correlation was calculated between RHL SWV and the following variables: BMI, FEV1, GOT, GPT, GGT, FA, bilirubin, glucose, cholinesterase, and prothrombin time. A negative correlation was found with the BMI (-0.239 , $P = 0.044$) and a positive correlation was found with GOT (0.397 , $P = 0.001$) and GGT (0.386 , $P = 0.001$). No other significant correlation was found. Pearson correlation was calculated between splenic SWV and the same variables, and no significant correlation was found.

No significant differences were found in the laboratory variables, BMI and FEV1, between patients with CFLD and patients with CF without CFLD, Table 4.

TABLE 3: Patient characteristics.

	Patients without CFLD	Patients with CFLD	All patients with CF
N	49	23	72
Sex: H-M	28-21	17-6	45-27
Age: mean (SD) (95% CI)	9,99 (5,3); 0,9-18	10,56 (4,41); 0,9-18	10,18 (5,02); 0,9-18
BMI: mean (SD); 95% CI	17,67 (2,92); 9,5-23	17,3 (3,2); 12,8-26,5	17,56 (2,99); 9,5-26,5
Patients with pancreatic insufficiency	34	20	54
Patients with history of neonatal meconium ileus	5	5	10
Pulmonary function: FEV1: mean (SD)	87,85 (15,21)	91,04 (16,17)	88,96 (15,5)
Williams ultrasound score			
(i) Points <3	39	12	51
(ii) Points between 4 and 8	10	11	21

TABLE 4: Comparison between healthy patients and patients with CF with or without CFLD. ANOVA test and post hoc (Bonferroni) for SWV in right hepatic lobe (RHL), left hepatic lobe (LHL), and spleen. Student's *t*-test for the main variables, BMI and FEV1.

	Group I Healthy children N = 60 Mean (SD)	Group II Patients with CF without liver disease N = 49 Mean (SD)	Group III Patients with CFLD N = 23 Mean (SD)	F/t	P	Post hoc comparison
RHL	1.19 (0.13)	1.18 (0.18)	1.31 (0.16)	6.023	0.003	Group I-group III Group II-group III
LHL	1.27 (0.19)	1.27 (0.24)	1.34 (0.30)	0.930	0.397	
Spleen	2.16 (0.35)	2.51 (0.30)	2.51 (0.31)	18.154	<0.0001	Group I-group II Group I-group III
FEV1		87,85 (15,21)	91,05 (16,17)	-0.777	0.440	
BMI		17,67 (2,92)	17,30 (3,19)	0.48	0.633	
GOT		33,94 (13,03)	64,17 (114,47)	-1.82	0.073	
GPT		27,5 (14,08)	54,13 (101,43)	-1.79	0.077	
GGT		15,5 (14,56)	79,79 (272,87)	-1.64	0.106	
AP		187,89 (61,79)	189,65 (73,82)	-0.105	0.917	
TB		0,63 (0,54)	0,31 (0,16)	1,229	0,223	
Glu		93,79 (10,37)	95,26 (16,75)	-0,454	0,651	
Albu		4,03 (0,30)	3,97 (0,27)	0,943	0,349	
Colin		9370,23 (2051,30)	8493,68 (1398,98)	1,693	0,096	

RHL = right hepatic lobe; LHL = left hepatic lobe; FEV1 = pulmonary function; BMI = body mass index; GOT = aspartate-aminotransferase; GPT = alanine-aminotransferase; GGT = γ -glutamyl-transpeptidase; AP = alkaline phosphatase; TB = total bilirubin; Glu = glucose; Albu = albumin; Colin = cholinesterase.

4. Discussion

Owing to the increasing life expectancy of CF patients, CFLD has more time to appear and progress and it is nowadays the second cause of death in CF patients. The mechanisms involved in the pathogenesis of liver disease in CF are largely unknown. The absence or dysfunction of the fibrosis regulator protein (CFTR) is thought to be key in the pathogenetic sequence of cystic fibrosis associated liver disease. CFTR is expressed in the membrane of the intrahepatic and extrahepatic biliary canaliculi cells and in the gallbladder epithelial cells, but it is not present in the hepatocytes, so the damage in this condition is primary biliary and causes increased bile viscosity. This leads to bile duct plugging, and biliary obstruction and chronic cholestasis ensue. Associated pathological findings include inflammation, paraductal mucinous cysts, mural fibrosis, biliary ductal proliferation,

and periportal fibrosis [2, 24]. Secondary hepatocyte injury eventually occurs.

The histologic typical lesion is focal biliary fibrosis (Figure 3). Lesions may be confluent and eventually progress to multilobular cirrhosis. In it, lobules are not equally involved and relatively normal lobules can be found among involved ones. The left hepatic lobe may be more involved than the right one [2]. CFLD diagnosis is difficult and the use of hepatic biopsy is controverted, so noninvasive techniques are being investigated and used, among them elastographic techniques.

ARFI is an elastography imaging system based on SWV measurement that has been found to be a reliable tool for estimating fibrosis in adults, with good accuracy in the diagnosis of significant liver fibrosis and excellent accuracy in the diagnosis of significant fibrosis and cirrhosis [11, 25]. Most of the published articles are based on findings in HCV

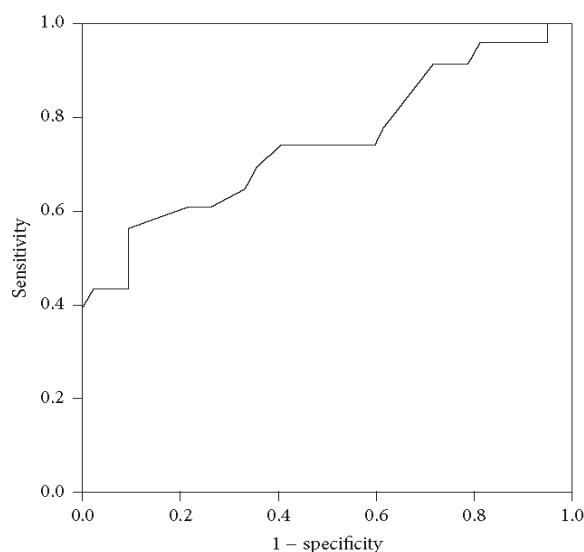


FIGURE 2: ROC curve for SWV in the RHL.

patients, or else mixed groups of patients including HCV and HBV [26, 27]. Articles based on studies on children are scarce, and in them the sample of patients usually is heterogeneous with different causes of liver disease [28–30]. Since SWV values may be different in different liver diseases, it seems reasonable to study SWV in each disease separately. The main purpose of this study was to find SWV values in CFLD in children and to compare them with CF without liver disease, using as reference of normality the results of previous study of the authors in healthy children [21, 22]. The range of normal values in healthy children was 1.15–1.23 m/s. The results of the present study obtain a cut-off value of 1.27 m/s to detect CFLD, with a sensibility of 56,5% and a specificity of 90,5%. Friedrich-Rust et al. [16] propose a cut value of 1.42 m/s in adult patients with CF with a sensibility of 54.17% and a specificity of 93.90%. The higher cut value obtained by Friedrich may be related to the fact that the studied patients were adult, possibly with more advanced liver involvement. A value of 1.27 m/s really is not very far from a value of 1.23 m/s, with the first considered the cut value for abnormality and the second considered the upper range limit for the mean of SWV in healthy children. This may pose a problem for result interpretation. Studies with larger samples may adjust the values further. In this sense, it would be of interest to carry out a longitudinal study of the values in CF with the same patients. It would be interesting to find if SWV values change along time in CFLD. Presumably SWV values will increase with time in CFLD and in those patients in which LD develops, but this has to be studied specifically.

This study was designed to measure SWV in both hepatic lobes separately. On one hand ARFI systematic study has been agreed in the literature to be performed in the RHL because SWV LHL values are higher than RHL values both in healthy adults and children; in adults LHL values are also more disperse. It is thought that this difference may be due

to the closeness of the heart and its pressure on the liver [31, 32]. On the other hand, liver involvement is patchy in CF patients and it has been reported that the LHL may be more affected than the RHL. So another purpose of this work was to study if there are differences between SWV values in both hepatic lobes in CF patients. Our results show that LHL SWV are higher in CF patients, but we have not found difference between patients with and patients without CFLD. So in the same way as Friedrich-Rust et al. [16] we do not think it necessary to measure LHL SWV in the evaluation of liver involvement in CFLD.

Necrobiosis enzymes (AST and ALT) and cholestasis enzymes (GGT and FA) allow detecting hepatic involvement which is not evident at exploration and even with ultrasound. On the other hand, there may be hepatic involvement with normal enzymes. In this study a significant positive correlation has been found between RHL SWV and GOT and GPT values. This association between high transaminase levels and high SWV values has been described in the literature [33] and indeed it is considered a confounder in the estimation of hepatic fibrosis in chronic liver disease in adults, so the recommendation in adults is to perform the evaluation for fibrosis estimation avoiding periods with transaminase flares. It seems reasonable to think that this must be considered also when evaluating CFLD.

Another aim of the present study was to evaluate splenic SWV, taking into account the hemodynamic relationship between liver and spleen, and the secondary splenic involvement of the spleen in chronic liver disease. Considering the spleen, there are a few published articles that report about the higher spleen SWV values and the usefulness of this finding to predict the risk of portal hypertension and the presence of varices and of variceal bleeding in adults [17–20]. In our study splenic SWV values were found to be significantly higher in CF patients than in the control group. However, this finding did not have any clinical consequence or association, there was no plaquetopenia or more frequent infections, and there were no splenomegaly and no ultrasound or Doppler findings suggestive of portal hypertension. Without having histologic confirmation and without any reference in the literature of splenic involvement in CF, it is not possible to ascertain the nature of the splenic high SWV; this could be due to a direct involvement of the disease, but further study of the splenic SWV in these patients is needed.

This study has some limitations; the main one is that there has not been comparison of the diagnosis of hepatic involvement with a gold standard such as the histologic analysis after biopsy. However, the use of an invasive test which is so far not included as a routine procedure in the management or follow-up of CF patients is not justifiable. Also, the healthy reference group was studied by four authors of these articles (Teresa Cañas, Araceli Maciá, Teresa Fontanilla, and María Miralles) in another hospital, though with the same device and convex probe and including children of all ages, so the authors think that those values can still be used as a reference of normality in this study.

The main conclusion of this study is that ARFI shear wave elastography in the RHL was useful to detect CFLD in our sample of patients, and thus it has the potential to be a useful

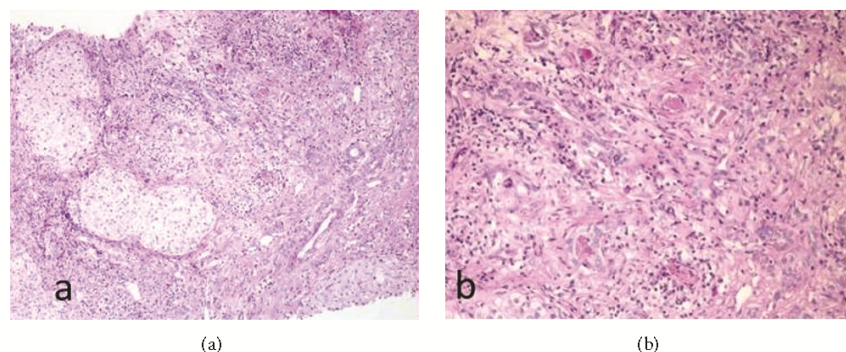


FIGURE 3: (a) Hepatic parenchyma altered structure: an expanded portal area is shown, with fibrous septa and hepatocytes enclosed in them. Inflammatory cells and ductular proliferation are seen, with positive Periodic Acid Schiff (PAS) content inside several proliferated biliary ducts. (b) Close-up view of the portal area in which four biliary ducts are seen (3 in the top half of the image and one in the lower half of the image) with PAS positive plugging inside. Images lent by Dr. Daniel Azorin, pathology department.

tool in the followup of CFLD patients as a noninvasive technique to evaluate liver involvement and disease progression. Another conclusion is that splenic SWV values are higher in CF patients, without any clinical consequence or association. Further study of splenic SWV is needed.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Acknowledgment

This work has been possible thanks to Siemens collaboration, which has facilitated the use of ACUSON S2000 device (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) with the specific software for generating and tracking shear waves Virtual Touch Tissue Quantification.

References

- [1] A. S. Aguirre and C. B. García, "La fibrosis quística en la actualidad (I): aspectos digestivos," *Acta Pediátrica Española*, vol. 68, no. 11, pp. 555–560, 2010.
- [2] M. M. Gómez and R. M. Codoceo, "Fibrosis quística: manifestaciones digestivas," *Pediatría Integral*, vol. 11, no. 2, pp. 121–133, 2007.
- [3] M. Miralles, G. Gonzalez, C. Serrano, J. Manzanares, and T. Berrocal, "Diagnostic imaging of digestive tract involvement in cystic fibrosis. Part I: hepatobiliary disease," *Radiología*, vol. 40, no. 9, pp. 577–586, 1998.
- [4] L. Stewart, "The role of abdominal ultrasound in the diagnosis, staging and management of cystic fibrosis liver disease," *Journal of the Royal Society of Medicine, Supplement*, vol. 98, no. 45, pp. 17–27, 2005.
- [5] H. P. Haber, "Cystic fibrosis in children and young adults: findings on routine abdominal sonography," *American Journal of Roentgenology*, vol. 189, no. 1, pp. 89–99, 2007.
- [6] C. Colombo, P. M. Battezzati, A. Crosignani et al., "Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome," *Hepatology*, vol. 36, no. 6, pp. 1374–1382, 2002.
- [7] U. Herrmann, G. Dockter, and F. Lammert, "Cystic fibrosis-associated liver disease," *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology*, vol. 24, no. 5, pp. 585–592, 2010.
- [8] H. Matos, M. J. Noruegas, I. Gonçalves, and C. Sanches, "Effectiveness and safety of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in children," *Pediatric Radiology*, vol. 42, no. 11, pp. 1322–1325, 2012.
- [9] D. Debray, D. Kelly, R. Houwen, B. Strandvik, and C. Colombo, "Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease," *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 10, pp. S29–S36, 2011.
- [10] D. Borowitz, K. A. Robinson, M. Rosenfeld et al., "Cystic fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis," *The Journal of Pediatrics*, vol. 155, no. 6, supplement, pp. S73–S93, 2009.
- [11] M. Friedrich-Rust, J. Nierhoff, M. Lupsor et al., "Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis," *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 19, no. 2, pp. e212–e219, 2012.
- [12] P. Witters, K. De Boeck, L. Dupont et al., "Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease," *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 8, no. 6, pp. 392–399, 2009.
- [13] T. Rath, L. Hage, M. Kügler et al., "Serum proteome profiling identifies novel and powerful markers of cystic fibrosis liver disease," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 3, Article ID e58955, 2013.
- [14] L. Monti, M. Manco, C. Lo Zupone et al., "Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children," *Radiologia Medica*, vol. 117, no. 8, pp. 1408–1418, 2012.
- [15] C. B. Behrens, J. H. Langholz, J. Eiler et al., "A pilot study of the characterization of hepatic tissue strain in children with cystic-fibrosis-associated liver disease (CFLD) by acoustic radiation force impulse imaging," *Pediatric Radiology*, vol. 43, no. 5, pp. 552–557, 2013.
- [16] M. Friedrich-Rust, N. Schlueter, C. Smaczny et al., "Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis," *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 12, no. 5, pp. 431–439, 2013.
- [17] S. Bota, I. Sporea, R. Sirli et al., "Spleen assessment by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) for prediction of

- liver cirrhosis and portal hypertension." *Medical Ultrasonography*, vol. 12, no. 3, pp. 213–217, 2010.
- [18] S. Bota, I. Sporea, R. Şirli et al., "Can ARFI elastography predict the presence of significant esophageal varices in newly diagnosed cirrhotic patients?" *Annals of Hepatology*, vol. 11, no. 4, pp. 519–525, 2012.
- [19] I. Grgurevic, I. Cikara, J. Horvat et al., "Noninvasive assessment of liver fibrosis with acoustic radiation force impulse imaging: increased liver and splenic stiffness in patients with liver fibrosis and cirrhosis," *Ultraschall in der Medizin*, vol. 32, no. 2, pp. 160–166, 2011.
- [20] Y. Furuichi, F. Moriyasu, J. Thaira et al., "Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography," *Journal of Gastroenterology*, vol. 48, no. 9, pp. 1061–1068, 2013.
- [21] T. Fontanilla, T. Cañas, A. Maciá et al., "Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a linear probe," *Ultrasound in Medicine and Biology*, vol. 40, no. 3, pp. 470–477, 2014.
- [22] T. Cañas, T. Fontanilla, M. Miralles, A. Maciá, A. Malalana, and E. Román, "Normal values of spleen stiffness in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI): comparison between two ultrasound transducers," *Pediatric Radiology*, vol. 45, no. 9, pp. 1316–1322, 2015.
- [23] S. G. J. Williams, J. E. Evanson, N. Barrett, M. E. Hodson, J. E. Boulton, and D. Westaby, "An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis," *Journal of Hepatology*, vol. 22, no. 5, pp. 513–521, 1995.
- [24] S. Tabernero da Veiga, Y. González Lama, R. Lama More, M. C. Martínez Carrasco, M. C. Antelo Landeira, and P. Jara Vega, "Hepatopatía crónica asociada a fibrosis quística: gasto energético en reposo, factores de riesgo y repercusión en la evolución de la enfermedad," *Nutrición Hospitalaria*, vol. 19, no. 1, pp. 19–27, 2004.
- [25] S. Bota, I. Sporea, R. Şirli, A. Popescu, and O. Grădinaru-Tascau, "How useful are ARFI elastography cut-off values proposed by meta-analysis for predicting the significant fibrosis and compensated liver cirrhosis?" *Medical Ultrasonography*, vol. 17, no. 2, pp. 200–205, 2015.
- [26] L. Rizzo, V. Calvaruso, B. Cacopardo et al., "Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C," *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 106, no. 12, pp. 2112–2120, 2011.
- [27] I. Sporea, S. Bota, M. Peck-Radosavljevic et al., "Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study," *European Journal of Radiology*, vol. 81, no. 12, pp. 4112–4118, 2012.
- [28] S. Hanquinet, A.-L. Rougemont, D. Courvoisier et al., "Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in children," *Pediatric Radiology*, vol. 43, no. 5, pp. 545–551, 2013.
- [29] C. O. Marginean and C. Marginean, "Elastographic assessment of liver fibrosis in children: a prospective single center experience," *European Journal of Radiology*, vol. 81, no. 8, pp. e870–e874, 2012.
- [30] M. J. Noruegas, H. Matos, I. Gonçalves, M. A. Cipriano, and C. Sanches, "Acoustic radiation force impulse imaging in the assessment of liver fibrosis in children," *Pediatric Radiology*, vol. 42, no. 2, pp. 201–204, 2012.
- [31] T. Karlas, C. Pfrepper, J. Wiegand et al., "Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: Examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 46, no. 12, pp. 1458–1467, 2011.
- [32] T. Toshima, K. Shirabe, K. Takeishi et al., "New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver," *Journal of Gastroenterology*, vol. 46, no. 5, pp. 705–711, 2011.
- [33] E. B. Tapper, E. B. Cohen, K. Patel et al., "Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 10, no. 8, pp. 932.e1–937.e1, 2012.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El objetivo de esta discusión es ampliar y matizar lo ya discutido en los artículos, así como analizar la contribución de los resultados de los artículos al manejo de los pacientes en la práctica clínica y posibles líneas de futura investigación. Para facilitar su comprensión, la discusión de los artículos se hará de manera independiente.

7.1 ARTÍCULO 1. NORMAL VALUES OF LIVER SHEAR WAVE VELOCITY IN HEALTHY CHILDREN ASSESSED BY ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE IMAGING USING A CONVEX PROBE AND A LINEAR PROBE

ARFI es una técnica de elastografía basada en la medición de la VC, que ha demostrado ser una herramienta útil en el diagnóstico de fibrosis hepática en adultos (78). ARFI puede ser también de utilidad en el estudio de fibrosis hepática niños, debido a que en la población pediátrica se trata de evitar el uso de técnicas invasivas como la biopsia hepática(3). Sin embargo, para poder decir si la VC está alterada, es necesario definir antes el rango de valores normales en la población infantil, que podría ser distinto al de los adultos debido a diferencias en el metabolismo y al crecimiento de los niños. En el momento de empezar este trabajo había muy pocas publicaciones que estudiaran la utilidad de ARFI en niños con hepatopatía crónica(35,64-66). En algunos de ellos, se comparaban los resultados con los de un grupo control de niños sanos. En el trabajo de Hanquinet et al (64) con 103 niños, en el de Marginean et al (65) con 32 y en el de Noruegas et al(66) con 20 niños, sin embargo, no encontramos estudios específicos que establecieran el rango de normalidad de la VC hepática en niños. En el tiempo en el que se realizaba este trabajo, Elie et al (67), Hanquinet et al (68) y Lee et al, (69) publicaron sus trabajos de valores normales de VC hepática en 132, 103 y 202 niños respectivamente. En la Tabla 5.1 se muestra un resumen de dichos trabajos. En los trabajos de Hanquinet et al (68) y Lee et al, (69) la técnica de elastografía se realizó con dos sondas, convexa y lineal, dependiendo de la

edad, por lo que la influencia del tipo de transductor no puede ser estudiada. Normalmente, la técnica de ARFI abdominal se realiza con una sonda convexa (4C1). El uso de una sonda lineal (9L4) permite el estudio de estructuras superficiales como la mama, el tiroides o los músculos. Como en los niños, especialmente en los más pequeños, los órganos son de menor tamaño y más superficiales, consideramos que el transductor lineal puede ser de utilidad en el estudio abdominal. Sin embargo, dado que la frecuencia de los pulsos entre los dos transductores es distinta (2.67 MHZ para la sonda convexa, y 4MHZ para la sonda lineal), estimamos oportuno estudiar si había diferencias en la VC con cada transductor(74,75).

A continuación se discutirán los resultados de la VC y la influencia de las distintas variables evaluadas.

Tabla 10. Resumen de los artículos publicados con valores normales de VC hepático en niños.

Discusión

Trabajos de niños sanos	N	NºMedidas	Lugar	Sondas	Resultados Media (SD)
Eiler et al. (2012)	132	2-7 Media de 6	Ambos lóbulos menos a 37	Convexa	1,16 (0,14)
Hanquinet et al. (2013)	103	5	Lóbulo derecho	Lineal 44 niños < 5 años y 7 de más Convexa 6 niños <5 años y 46 de más	1,12 (0,14)
Lee et al. (2013)	202	3	Lóbulo derecho	Lineal<5 años Convexa el resto	1,12 (0,199)
Fontanilla, Cañas et al (2014)	60	5 en cada lóbulo	Ambos lóbulos	Ambas sondas a todos los niños	LD convexa 1,19(0,13)
					LD lineal 1,15 (0,15)
					LI convexa 1,17(0,19)
					LI lineal 1,22 (0,14)
Trabajos con grupo control de niños sanos					
Noruegas et al. (2012)	20	3	La mayoría en el derecho	Convexa	1.11(0,12)
Margineana et al. (2012)	32	10en cada segmnt	Segmentos I y VIII	Convexa	Medianas Segmento I: 1.08 (0.29) Segmento VIII: 1.26 (0.3) Global: 1,18 (0,27)
Hanquinet et al. (2013)	103	5	Lóbulo derecho	Lineal 44 niños < 5 años y 7 de más Convexa 6 niños <5 años y 46 de más	1,12 (0,14)
Picó Aliaga et al. (2015)	16+ 16	16	Ambos lóbulos	Convexa	1,38(0,22)

7.1.1 Influencia del lóbulo hepático en la toma de medidas en la VC hepática.

Existe una diferencia estadísticamente significativa en la VC entre los dos lóbulos hepáticos, con valores de VC mayores en el LHI en niños sanos ($p < 0.004$ con la sonda 4C1 y $p < 0.001$ con la sonda 9L4). Este hallazgo está acorde con lo publicado en pacientes adultos, y probablemente sea debido a la presión que ejerce el corazón sobre el LHI(79,80). La diferencia se encontró con los dos transductores. Con estos resultados parece razonable que, al igual que en el adulto el protocolo estandarizado de la realización de la técnica ARFI se base en medidas realizadas en el lóbulo hepático derecho. En el adulto ocurre además que los valores tomados en el lóbulo izquierdo son más dispersos que los tomados en el derecho, con una desviación típica mayor. Esta mayor dispersión de los datos, junto con el hecho de que la biopsia y el fibroscan, que son considerados como gold estándar la primera, y como la técnica elastográfica de referencia el segundo, se realizan en el lóbulo derecho, hacen que en el adulto el protocolo recomendado para ARFI sea realizar las medidas en el lóbulo derecho.

7.1.2 Influencia del tipo de transductor utilizado en la obtención de medidas de VC hepático.

Chang y cols(81) demostraron tanto en fantoma como en vivo que la VC y la variabilidad de las medidas son distintas según la frecuencia empleada. Nuestros resultados muestran valores más bajos y con menor dispersión con la sonda de 9L4, pero estos hallazgos sólo son estadísticamente significativos en el LHD del grupo I (menores de 1 mes) ($p < 0.00$). En el resto de grupos de edad las diferencias de los valores entre ambos transductores no fueron estadísticamente significativas.

Este trabajo es el primero en comparar los dos transductores en niños sanos. En sus artículos, Hanquinet(68) y Lee (69) utilizaron dos transductores, con un buen rendimiento, pero los emplearon en pacientes distintos. Lee(69) utilizó la sonda lineal para los niños menores de 5 años y la convexa para los mayores

de 5 años. Hanquinet(68) estudió con la sonda lineal a 44 niños menores de 5 años y a 7 mayores de 5 años. Con la sonda convexa estudió 46 niños mayores de 5 años y 6 menores de 5 años.

De estos resultados se puede recomendar que en niños se use cualquiera de los dos transductores, según sea su disponibilidad, aunque es recomendable en cada paciente usar el mismo tipo de transductor en todas las exploraciones con fines comparativos prospectivos. En nuestra experiencia, en neonatos y niños menores de 1 año fue más fácil la obtención de las medidas con la sonda lineal, porque al ser el ROI más pequeño y la resolución espacial mayor, fue más fácil la elección del sitio para la toma de medidas evitando estructuras vasculares y biliares, que es necesario para la realización de medidas válidas

7.1.3 Influencia de la edad en la obtención de medidas de VC hepático.

En el trabajo de Hanquinet et al.(68), se describe que la edad no influye en la medida de la VC en el hígado sano, sin embargo Lee et al. (69) encuentran valores más altos en niños mayores de 10 años. En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad cuando se realizó el protocolo estandarizado de exploración para adultos (medidas en el LHD con la sonda convexa). Sin embargo sí se encontraron diferencias significativas entre algunos grupos de edad cuando se utilizó la sonda lineal, con velocidades más bajas en el grupo I (<1mes) respecto a al grupo II (1mes-1año) y IV (>7años) para los dos lóbulos. En el LHI también se encontraron diferencias entre los grupos I y II con la sonda convexa. Sin embargo, el tamaño del efecto (cuantía la magnitud de la diferencia) es pequeño, por lo que tales diferencias no son importantes. Serían interesantes estudios con una muestra de población más grande para comprobar si se sigue presentando esta tendencia de valores más bajos de VC hepática con la sonda lineal en el grupo I.

7.1.4 Influencia de otras variables en la obtención de medidas de VC hepático.

En nuestros resultados, al igual que en el trabajo de Hanquinet et. al(68), o lo publicado por Popescu et. al(63) en pacientes adultos, no hemos encontrado diferencias significativas en la VC hepática en función del género.

Aunque el protocolo de la exploración en adultos recomienda que las medidas se obtengan con el paciente manteniendo la respiración, no hemos encontrado que la respiración suave en niños interfiera en la obtención de las medidas

En la mayoría de los trabajos publicados en adultos(79,82,83) no se encontró influencia del IMC en los valores de la VC hepática, salvo en el trabajo de Horster et. al(84)que describe valores de VC más bajos en sujetos con mayor IMC. En el de Eiler et. al(67), se estudiaron niños con IMC dentro de la normalidad (entre el percentil 3 y el 97)y no encontró influencia del IMC en la VC hepático y propone estudiar niños obesos o caquéticos. En nuestro trabajo hemos incluido niños entre los percentiles 2 y 93 y tampoco hemos encontrado que el IMC influya en la VC hepática.

7.1.5 Comparación de los resultados con los de otros autores

Si consideramos los resultados de nuestro estudio sólo para las medidas de LHD con la sonda 4C1 (técnica estandarizada) nuestros resultados (VC 1.19m/s SD 0.13) son algo más elevados que los de Popescuet.al(63)en adultos sanos (VC 1.15m/s SD 0.21) aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($t=1.29$).

A la hora de comparar con los trabajos publicados en niños, resulta difícil realizar una comparación estadística con algunos de ellos. Esto es debido a diferencias en la técnica utilizada, o a falta de precisión en su explicación en los artículos. En el estudio de Hanquinet(68), realiza 5 medidas como en nuestro trabajo, y utiliza la sonda lineal con 44 niños de menos de 5 años y con 7 de más de cinco años y la sonda convexa con 6 niños de menos de cinco años y con 46 de más de cinco años, por lo que no podemos saber los resultados obtenidos con cada sonda. Sólo podemos decir que su media (1,12m/s) es

algo más baja que las nuestras, medidas en el lóbulo derecho con el transductor de 4C1 y 9L4 (1,19m/s y 1,15m/s) y que su SD (0,14) es semejante a las nuestras (0,13 y 0,15).

El estudio de Eiler(67)tampoco es estadísticamente comparable. Estudiaron 132 sujetos con la sonda convexa, tomando entre 2 y 8 medidas en ambos lóbulos, salvo en 37 sujetos, a los que sólo se midió en un lóbulo, en su mayoría en el derecho. Sólo podemos decir que su media (1.16m/s) es algo más baja que la nuestra, medida en el lóbulo derecho con el transductor de 4C1 (1,19m/s) y que su SD (0.14) es semejante a la nuestra (0.13)

Algo semejante sucede con el estudio de Noruegas et al(66), que tampoco es comparable con el nuestro porque afirma que “la mayoría” de las medidas se han tomado en el lóbulo derecho, pero no aclara cuantas.

Por su parte, en el trabajo de Margineana et al,(65)presenta sus resultados en medianas, aunque calcula las desviaciones típicas y éstas son mayores que las encontradas en nuestro trabajo.

Para poder comparar con el estudio de Lee et al.(69) hemos reanalizado nuestros datos. Dado que en su trabajo han tomado 3 medidas en el lóbulo hepático derecho utilizando distintas sondas según la edad (lineal para menores de cinco años y convexa el resto), hemos reanalizado nuestros datos tomando sólo las medidas del lóbulo derecho de las sonda lineal para los menores de cinco años y convexa para el resto. De esta manera nuestra nueva media es 1,1424 m/s y la SD = 0,14204. Comparándola con la de Lee et.al(69) (1.12m/s) no encontramos diferencia significativa entre ambas a un nivel de confianza del 95% ($t_{260} = 2,56$ $p < 0,05$).

Picó et al(85) publicaron un trabajo después de que se publicara nuestro artículo de valores normales de VC hepático. En este estudio estudian 16 niños sanos como grupo control aunque, a la hora de realizar los análisis estadísticos se agregan a este grupo los 16 sujetos que, tras la biopsia, obtuvieron un resultado de no fibrosis o de fibrosis no significativa (F0-F1) por lo que su grupo control pasa a ser de 32 niños que son los que vamos a utilizar para comparar con nuestros resultados.

Dado que su trabajo está realizado tomando medidas en ambos lóbulos hepáticos, con la sonda convexa, compararemos sus resultados con nuestros resultados con la sonda convexa, y promediando las medidas de ambos lóbulos. En este caso los nuevos resultados, de nuestros datos, son: media = 1,25m/s y SD = 0,189. Comparando nuestra media con la de Picó tampoco encontramos diferencias significativas a un nivel de confianza del 95% ($t_{90} = 2.96$ $P < 0.05$).

7.2 ARTÍCULO 2. NORMAL VALUES OF SPLEEN STIFFNESS IN HEALTHY CHILDREN ASSESSED BY ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE IMAGING (ARFI): COMPARISON BETWEEN TWO ULTRASOUND TRANSDUCERS

El bazo es un órgano con valores más elevados de VC que otros órganos abdominales, lo que indica que es más rígido. El estudio de Gallotti et. al(62) fue el primero en estudiar la rigidez de los órganos abdominales con ARFI en adultos y observó que el bazo era el órgano más rígido. Este hecho también se describe por Lee et al.(69) en su trabajo con niños sanos. En el trabajo de Rifai et. al(86) proponen que puede ser debido a que el mayor aporte sanguíneo del bazo es arterial, lo que supone mayor presión, a diferencia del hígado en el que el 75% de su vascularización es venosa.

La principal utilidad de la medida de la elasticidad esplénica es la predicción de hipertensión portal y de varices esofágicas y sangrado de las varices, en pacientes adultos(10,13). Las varices esofágicas y gástricas son una de las complicaciones de la hepatopatía crónica, que pueden producir sangrado digestivo alto y poner en peligro la vida del paciente. Es importante diagnosticarlas a tiempo y establecer un tratamiento correcto. Actualmente la técnica de screening es la gastroscopia, que es una técnica invasiva que no está exenta de riesgos (56), y que en niños requiere anestesia. Por todo ello es interesante disponer de técnicas no invasivas que permitan establecer qué pacientes tienen más riesgo de presentar varices y así orientar más la indicación de gastroscopias, lo que podría reducir el número de las mismas.

En este sentido, la medida de ARFI esplénico podría ser útil en el seguimiento de los pacientes con hepatopatía crónica.

En el momento de realizar este trabajo, no encontramos ninguna publicación sobre ARFI esplénica en niños, y durante el transcurso del mismo se publicó un artículo que estudiaba la elasticidad esplénica en niños sanos (69). Después de la publicación de nuestro trabajo, han aparecido otras publicaciones que estudian la utilidad de ARFI esplénico en niños. En el trabajo de Tomita et al.(77) estudian la utilidad de ARFI esplénico para predecir el riesgo de complicaciones vasculares en pacientes con trasplante hepático, y Uchida et al (76) describen la utilidad de ARFI esplénico para predecir el riesgo de hipertensión portal en pacientes con atresia de vías biliares a los que se les realizó portoenterostomía, trabajos orientados al estudio de las complicaciones de la hepatopatía. La hepatopatía crónica es la principal causa de esplenomegalia, pero hay otras causas como las infecciones, los procesos proliferativos o las enfermedades de depósito que podrían afectar también la elasticidad esplénica. Hasta el momento no hay publicados trabajos que estudien la elasticidad esplénica en estas enfermedades, lo que podría ser interesante para futuras líneas de investigación.

A continuación se discutirán los resultados de la VC esplénica y la influencia de las distintas variables evaluadas

7.2.1 Influencia del transductor utilizado en la obtención de medidas de VC esplénico

Cuando comparamos las medias de la VC esplénica con los dos transductores en los 60 niños, el test de Blood-Atlman demostró buen acuerdo entre las medidas ofrecidas por ambos transductores, pudiéndose afirmar que son intercambiables.

Cuando comparamos los resultados obtenidos en cada grupo de edad con cada transductor tampoco encontramos diferencias significativas entre los transductores.

7.2.2 Influencia de la edad en la obtención de medidas de VC esplénico

Hemos encontrado diferencias entre los grupos I-III y I-IV cuando se obtuvieron las medidas con la sonda 4C1. Estas diferencias son debidas a valores más bajos del grupo I (<1 mes). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con la sonda 9L4. Como no había diferencias significativas entre los grupos I-II y los grupos III-IV decidimos agrupar los grupos para comparar niños menores de 1 año (grupos I-II) del resto. De esta manera encontramos valores más bajos en los niños menores de 1 año con la sonda 4C1. Los valores también eran más bajos con la sonda 9L4 pero la diferencia no era estadísticamente significativa.

7.2.3 Influencia de otras variables en la obtención de medidas de VC esplénico (sexo, IMC, tamaño del bazo, profundidad a la que fueron obtenidas las medidas)

En nuestros resultados, ni el sexo ni el IMC influyeron en la VC esplénica. El bazo fue aumentando progresivamente de tamaño con la edad y hemos encontrado una correlación positiva entre el tamaño del bazo y la VC con la sonda 4C1.

Hay pocos trabajos sobre ARFI en el bazo y en ellos el protocolo de la técnica no está estandarizado. Se describe una influencia de la respiración en el valor de la VC(87), con valores más altos con inspiraciones profundas, por lo que la respiración se debe tener en consideración a la hora de realizar la exploración, sin embargo, en nuestra muestra de pacientes, la respiración de los niños no dificultó la exploración. Por tanto, recomendamos realizar la técnica evitando inspiración profunda. Hemos realizado 5 medidas del bazo con cada transductor con una profundidad mayor de 1.1cm con respiración suave. Para la sonda convexa, el rango de profundidades a las que se obtuvieron las medidas fue 1.1-7.4cm y para la lineal 1.1-4cm. Hemos encontrado diferencias

significativas en la media de la profundidad a la que eran tomadas las medidas con cada transductor ya que con el transductor 9L4 se tomaron medidas más superficiales. Además hemos encontrado una correlación positiva entre la profundidad a la que se obtienen las medidas y la VC con ambas sondas (4C1 $r=0.36$ $p<0.006$ y 9L4 $r=0.395$ $p<0.003$). Es decir, que a mayor profundidad mayor rigidez esplénica. No hemos encontrado trabajos que describan la influencia de la profundidad en la VC esplénica.

Este resultado podría explicar por qué en el grupo de niños menores de 1mes se encontraron diferencias significativas entre los valores de VC esplénica con la sonda 4C1 y en cambio no se encontraron diferencias entre los grupos de edad con la sonda 9L4. La sonda 4C1 alcanza mayor profundidad por lo que permite tomar las medidas con un rango mayor de profundidades que la sonda 9L4 que alcanza menos profundidad. Con la sonda 4C1 se tomaron medidas a distintas profundidades entre los distintos grupos de edad. En niños pequeños las medidas se tomaron más superficiales que en los niños mayores debido a las diferencias de tamaño del bazo (que es mayor en los niños mayores) lo que ha podido influir en la VC esplénica. En cambio, la sonda 9L4 alcanza menos profundidad, por lo que las medidas se tomaron superficiales en todos los grupos de edad, independientemente del tamaño del bazo.

7.2.4 Comparación de los resultados con los de otros autores

Como sólo hemos encontrado un artículo que estudie los valores normales del bazo en niños, la mayoría de las comparaciones las hemos realizado con trabajos que estudian muestras de adultos. Al comparar nuestros resultados obtenidos en la muestra total de 60 niños con la sonda 4C1 ($\bar{X} = 2.17\text{m/s}$ SD 0.35) con lo publicado en adultos, vemos que son muy similares a los presentados por Ye et. al(13) 2.17m/s SD 0.22, algo más altos a los presentados por Bota et. al(11) 2.04m/s SD 0.28 ($p<0.05$) e inferiores a los trabajos presentados por Grgurevic et. al(88) 2.27m/s SD 0.35 ($p>0.05$) , Rifai et. al(86) 2.86m/s SD 0.58 ($p<0.01$) y Galloti et. al(62) 2.44m/s

Discusión

En niños, comparamos con los resultados de Lee et al. (69). Encontramos que en su artículo utilizan la sonda lineal para estudiar a los niños menores de 5 años y la sonda convexa para el resto, por ello, para poder comparar nuestros resultados con los de Lee(69) hemos reanalizado nuestros datos. Para los menores de cinco años nos hemos quedado sólo con las medidas tomadas con la sonda lineal y las medidas con la sonda convexa para el resto, al igual que en el estudio de Lee. Los nuevos resultados de nuestros datos fueron 2,168m/s y SD 0,227. Comparando nuestra media con la de Lee obtenemos que hay diferencias significativas entre ellas ($p>0,05$) debido a que nuestros valores son significativamente más bajos que los encontrados por Lee (2.25m/s SD 0.28).

Tabla 11. Resumen de artículos publicados con VC esplénica en niños

	Lee et. Al 2013	Cañas et. al 2015
Muestra	202	60
Nº Medidas	3	5
Sondas	Lineal < 5 años	Lineal a todos
	Convexa el resto	Convexa a todos
Resultados	Media = 2,25	Media (convexa)= 2,17
		Media (lineal) = 2,15
	SD = 0,048	SD (convexa) = 0,35
		SD (lineal) = 0,23

7.3 ARTÍCULO 3. HEPATIC AND SPLENIC ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE (ARFI) SHEAR WAVE VELOCITY ELASTOGRAPHY IN CHILDREN WITH LIVER DISEASE ASSOCIATED WITH CYSTIC FIBROSIS

Una vez que ya se conocen los valores de referencia de elasticidad hepática y esplénica en niños sanos en nuestro medio(74,75), hemos querido estudiar su aplicación en el estudio de la enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (EHAFQ) en niños.

Hay pocos trabajos que estudien la utilidad de ARFI en pacientes pediátricos, y la muestra de pacientes suele ser heterogénea, en la que se incluyen distintas causas de afectación hepática (64-66). Como los valores de la VC pueden ser distintos dependiendo de la causa de la enfermedad, creemos que es importante estudiar los valores de VC en cada enfermedad por separado.

Hasta la fecha, hemos encontrado dos publicaciones que estudien la utilidad de ARFI hepático en niños con FQ (35,36), en los que describían valores más altos de VC a medida que se detectaba mayor afectación ecográfica, pero en los que no se establecía un valor de corte de VC para detectar afectación, algo que sí describe Friedrich et. al(37) pero en pacientes adultos con FQ.

Nosotros hemos estudiado 72 pacientes diagnosticados de FQ de los cuales 8 fueron diagnosticados por las pruebas de screening neonatal. De los 72 pacientes, 23 tenían EHAFQ según los criterios diagnósticos de la Dra. Colombo (1) y 49 no presentaban enfermedad hepática. Todos los pacientes con EHAFQ estaban en tratamiento con ácido ursodeoxicólico (UDCA). Los pacientes llevaban entre 1 mes y 120 meses de tratamiento en el momento de realizar la prueba.

Hemos realizado ARFI hepática a todos los pacientes con FQ y hemos comparado los resultados con los de nuestro trabajo de valores normales (74,75) en el que el rango de normalidad fue de 1.15-1.23m/s. Hemos encontrado un valor de corte de 1.27m/s para detectar EHAFQ según los criterios de la Dra. Colombo, con una sensibilidad del 56.5% y una especificidad de 90.5%. Al comparar nuestros resultados con los del trabajo de Friedrich et al (37) en pacientes con FQ mayores de 12 años, proponen el valor

de corte de 1.42m/s, con una sensibilidad de 54.17% y especificidad del 93.90%. Que el valor de corte de Friedrich sea más alto que el nuestro puede estar en relación con que estudiaron pacientes adultos, en los que la enfermedad hepática puede estar más avanzada.

En función de los resultados de ARFI hepático, a 12 pacientes se les añadió tratamiento con UDCA y a 13 se les retiró el tratamiento. Como continuación de este estudio tenemos previsto realizar un control de elastografía dentro de un año para valorar los posibles cambios con el tratamiento ya que al ser una técnica cuantitativa, objetiva y no invasiva, podría incorporarse en los criterios de diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes con EHAFQ.

En nuestro trabajo de valores normales de ARFI hepática (75) concluimos que para sistematizar y homogeneizar la técnica de la exploración, se deben tomar las medidas en el LHD con la sonda convexa, al igual que se hace en adultos. Sin embargo, dado que la afectación hepática en pacientes con FQ es parcheada, y a que se puede afectar más el LHI, hemos querido estudiar si había diferencias entre la VC entre los dos lóbulos hepáticos en estos pacientes. Hemos encontrado que la VC del LHI es más alta, pero no hemos encontrado diferencias entre los pacientes con EHAFQ y los que no la presentaban. Además, el área bajo la curva ROC, para la VC en el LHI no fue significativa. Por ello, al igual que en el estudio de Friedrich et al (37) y en nuestro trabajo anterior (74,75) no consideramos necesario medir el LHI de manera sistemática.

La determinación analítica de enzimas de necrobiosis (AST y ALT) y de colestasis (GGT y FA) permite detectar afectación hepática no evidente en la exploración. No obstante, estas enzimas no son muy sensibles, y puede haber afectación hepática con enzimas normales. En nuestro trabajo hemos encontrado una correlación significativa entre VC en el LHD y los valores de AST y ALT. Este resultado es acorde con lo escrito en la literatura, (89) en donde está descrito la relación entre la VC hepática y el aumento de transaminasas. De hecho, el aumento de transaminasas se considera un factor de confusión para la estimación de fibrosis mediante elastografía en pacientes adultos con hepatopatía crónica, y se recomienda realizar la exploración evitando periodos en los que haya picos de elevación de transaminasas (89).

Es lógico pensar que también se debe tener en cuenta esta precaución en los pacientes con EHAFQ.

Otro de nuestros objetivos era estudiar la VC esplénica, debido a su afectación secundaria en la hepatopatía crónica. Hay trabajos que estudian la utilidad de la VC en el hígado y en el bazo para predecir el riesgo de hipertensión portal, de aparición varices esofágicas, o de sangrado de las mismas(11,12,73,88). Nuestros resultados muestran unos valores de VC esplénico más elevados en los pacientes con FQ respecto al grupo control y no hubo diferencia significativa entre los pacientes con afectación hepática y aquellos que no la tenían. Sin embargo, este hallazgo no tenía repercusión clínica, los pacientes no asociaban plaquetopenia ni aumento de infecciones, por lo que consideramos que puede estar en relación con la afectación esplénica por la FQ. Otra posibilidad sería que estos valores más elevados sean debidos a la alta variabilidad que hemos encontrado en los valores normales del bazo. No hemos encontrado trabajos relacionados con este hecho y consideramos interesante realizar más estudios en el futuro.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio tiene una serie de limitaciones.

La primera es que el tamaño de la muestra de niños sanos ($n=60$) no es muy grande. Para el estudio del hígado, dado que la variabilidad es pequeña, el tamaño es adecuado para trabajar con una fiabilidad del 95%. De hecho, durante el diseño del estudio se calculó el número de pacientes y el número de medias necesarias para que los resultados fueran significativos, y con 60 niños con la distribución por edades era suficiente. En cambio en el estudio del bazo, dado que la media de la variabilidad de la VC es mayor, la muestra debe ser mayor y se debe seguir investigando sobre el tema con muestras de más niños.

Otra limitación es que no se analizó la variabilidad interobservador. No lo consideramos necesario porque es una técnica sencilla de hacer en la que está descrito que no influye la variabilidad intra ni interobservador(80). En los estudios con niños sanos, las medidas fueron tomadas por 3 radiólogos con cinco, uno y un año de experiencia en ARFI, y el estudio con pacientes con FQ se realizó las medidas fueron tomadas por un radiólogo con 3 años de experiencia.

Por otro lado en el estudio de los valores normales del hígado, las medidas se obtuvieron a una profundidad mayor de 1cm de la cápsula hepática, pero no se tuvo en estudio la influencia de la profundidad en la VC. Podría ser interesante tenerlo en cuenta para estandarizar la técnica. Sin embargo, lo descrito en la literatura sobre este tema es controvertido ya que cada autor define la profundidad desde puntos de referencia distintos. Unos desde la cápsula hepática, otros desde el transductor y describen resultados distintos(67,90).

Por último, los resultados no fueron validados con la técnica gold estándar que es la biopsia hepática. Ni en el trabajo con niños sanos ni en el de pacientes con FQ lo creímos justificado debido a que es una técnica invasiva, con riesgo de complicaciones, y con mucha variabilidad interobservador(3,90).

CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

1 Se han establecido los valores normales de la elasticidad hepática y esplénica en niños sanos mediante un método de imagen no invasivo (pSWE/ARFI).

2 En el hígado, con un nivel de confianza del 95%, el intervalo de la velocidad de cizallamiento en nuestro grupo de niños sanos en el lóbulo hepático derecho con la sonda convexa oscila entre 1.15m/s y 1.20m/s y, con la sonda lineal entre 1.11m/s y 1.19m/s, lo cual puede considerarse como una estimación de la elasticidad del hígado sano.

3 En el bazo, con un nivel de confianza del 95%, el intervalo de la velocidad de cizallamiento esplénico en nuestro grupo de niños sanos fue de 2.09m/s y 2.25m/s con la sonda convexa y entre 2.093 y 2.207 con la sonda lineal, lo cual puede considerarse como una estimación de la elasticidad del bazo sano en niños. Se debe completar el estudio con una muestra mayor, debido a la mayor variabilidad de las medidas.

4 De las variables evaluadas para el hígado, la que influyó de forma significativa y relevante en los valores de velocidad de cizallamiento fue la localización de la medida de la velocidad, con valores más altos en el lóbulo hepático izquierdo. No influyeron de manera significativa la sonda empleada, el sexo ni el índice de masa corporal. En cuanto a la edad, no influye de manera significativa cuando se realiza la técnica que ha sido estandarizada en la población adulta con la sonda convexa. Con la sonda lineal, el grupo I de niños menores de 1 mes presentó velocidades significativamente menores que los grupos II (entre 1 mes y 1 años) y el IV (>7años).

5 De las variables evaluadas para el bazo no influyeron de forma significativa en la velocidad de cizallamiento la sonda empleada, el sexo ni el índice de masa corporal. Con la sonda convexa, influyó de forma significativa el tamaño del bazo: a mayor tamaño del bazo, mayor velocidad de cizallamiento y se obtuvieron valores más bajos en el grupo I (<1mes) respecto al II (entre 1mes y 1año) y el IV (>7años). Con la sonda lineal no se encontraron diferencias entre los grupos de edad.

Conclusiones

- 6 Los niños con criterios clínicos de EHAFQ tenían valores más altos de VC hepática respecto al grupo control, por lo que ARFI hepática es útil en la detección de enfermedad hepática asociada a fibrosis quística en nuestra muestra de pacientes.
- 7 El valor de corte de VC hepática para detectar EHAFQ en nuestra muestra de pacientes es de 1.27m/s, con una sensibilidad de 56.5% y una especificidad de 90.5%
- 8 Los valores de ARFI esplénico son más altos en los niños con Fibrosis Quística, sin que este hallazgo tenga repercusión clínica, ya que los pacientes no tenían plaquetopenia ni más infecciones.
- 9 Encontramos una correlación significativa entre VC en el LHD y los valores de AST y de ALT. Por tanto recomendamos realizar la prueba de elastografía evitando periodos en los que haya picos de elevación de transaminasas, para que este hecho no sea un factor de confusión en los resultados obtenidos.
- 10 El protocolo de la exploración ARFI para el hígado recomendado en niños es similar al del adulto: 5 medidas en el lóbulo hepático derecho, abordaje intercostal si es posible, si no subcostal, al menos a 1cm de profundidad de la cápsula, con la sonda convexa (4C1). En niños menores de 1 año recomendamos el uso de la sonda lineal 9L4 si se dispone de ella.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002;36(6):1374-1382.
- (2) Pariente D, Franchi-Abella S. Paediatric chronic liver diseases: how to investigate and follow up? Role of imaging in the diagnosis of fibrosis. *Pediatr Radiol* 2010;40(6):906-919.
- (3) Matos H, Noruegas MJ, Gonçalves I, Sanches C. Effectiveness and safety of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in children. *Pediatr Radiol* 2012;42(11):1322-1325.
- (4) Zacharias C, Alessio AM, Otto RK, Iyer RS, Philips GS, Swanson JO, et al. Pediatric CT: strategies to lower radiation dose. *Am J Roentgenol* 2013;200(5):950-956.
- (5) Silva-García G. Protocolos diagnóstico terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica de la Sociedad Española de Pediatría. 2008.
- (6) Arellano JLP. Sisinio de Castro. Manual de patología general StudentConsult en español. : Elsevier España; 2013.
- (7) Fox SI. Fox. Fisiología humana. : Mcgraw-hill interamericana; 2011.
- (8) Costaguta A, Álvarez F. Hipertensión portal en pediatría. I: Aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Archivos argentinos de pediatría* 2010;108(3):239-249.
- (9) Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. 2013.
- (10) Chen S-, Li Y-, Lai H-, Kao J-, Peng C-, Chuang P-, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis via spleen stiffness measurement using acoustic radiation force impulse sonoelastography in patients with chronic hepatitis B or C. *J Viral Hepat* 2012;19(9):654-663.
- (11) Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Dănilă M, Sendroiu M, et al. Spleen assessment by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) for prediction of liver cirrhosis and portal hypertension. *Med Ultrason* 2010 09;12(3):213-217.
- (12) Furuichi Y, Moriyasu F, Taira J, Sugimoto K, Sano T, Ichimura S, et al. Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography. *J Gastroenterol* 2013 09;48(9):1061-1068.

Referencias Bibliográficas

- (13) Ye XP, Ran HT, Cheng J, Zhu YF, Zhang DZ, Zhang P, et al. Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2012 Aug;31(8):1245-1253.
- (14) Asensio del Barrio C, Polo de Santos M, Luengo Matos S, Sánchez-Gómez L, Alcázar Alcázar R. Elastografía de Transición (FibroScan) en el diagnóstico de la fibrosis hepática: revisión sistemática y metaanálisis. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid 2009.
- (15) Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J, Gilja O, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med* 2013;34(3):238-253.
- (16) EASL recommendations on treatment of hepatitis C-2014. London, United Kingdom: 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2014.
- (17) Forestier N, Gaus A, Herrmann E, Sarrazin C, Bojunga J, Poynard T, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21(4):367-373.
- (18) Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard P, Chevallier M, Degott C, Deugnier C. The French Metavir cooperative Study Group: Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15-20.
- (19) Gómez MM, Codoceo RM. Fibrosis quística. Manifestaciones digestivas. *Pediatría Integral* 2007:121.
- (20) Aguirre AS, García CB. La fibrosis quística en la actualidad (I): aspectos digestivos. *Acta Pediatr Esp* 2010;68(11):555-560.
- (21) Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010;24(5):585-592.
- (22) Tabernero da Veiga S, González Lama Y, Lama More R, Martínez Carrasco M, Antelo Landeira M, Jara Vega P. Hepatopatía crónica asociada a fibrosis quística: gasto energético en reposo, factores de riesgo y repercusión en la evolución de la enfermedad. *Nutrición Hospitalaria* 2004;19(1):19-27.
- (23) Miralles M, Gonzalez G, Serrano C, Manzanares J, Berrocal T. Diagnostic imaging of digestive tract involvement in cystic fibrosis. Part 1: hepatobiliary disease. 1998.
- (24) Stewart L. The role of abdominal ultrasound in the diagnosis, staging and management of cystic fibrosis liver disease. *J R Soc Med* 2005;98(Suppl 45):17-27.

Referencias Bibliográficas

- (25) Haber H. Cystic fibrosis in children and young adults: Findings on routine abdominal sonography. *Am J Roentgenol* 2007;189(1):89-99.
- (26) Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011;10:S29-S36.
- (27) Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155(6):S73-S93.
- (28) WILLIAMS S, EVANSON J, BARRETT N, HODSON M, BOULTBEE J, WESTABY D. AN ULTRASOUND SCORING SYSTEM FOR THE DIAGNOSIS OF LIVER-DISEASE IN CYSTIC-FIBROSIS. *J Hepatol* 1995;22(5):513-521.
- (29) Fagundes EDT, Silva RAP, Roquete MLV, Penna FJ, Reis FJC, Goulart EMA, et al. Validation of the Williams ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004;80(5):380.
- (30) Parisi GF, Di Dio G, Franzonello C, Gennaro A, Rotolo N, Lionetti E, et al. Liver disease in cystic fibrosis: an update. *Hepat Mon* 2013 Aug 14;13(8):e11215.
- (31) Pereira TN, Lewindon PJ, Smith JL, Murphy TL, Lincoln DJ, Shepherd RW, et al. Serum markers of hepatic fibrogenesis in cystic fibrosis liver disease. *J Hepatol* 2004;41(4):576-583.
- (32) Wyatt HA, Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Price JF. Serum hyaluronic acid concentrations are increased in cystic fibrosis patients with liver disease. *Arch Dis Child* 2002 Mar;86(3):190-193.
- (33) Rath T, Hage L, Kügler M, Menendez KM, Zachoval R, Naehrlich L, et al. Serum proteome profiling identifies novel and powerful markers of cystic fibrosis liver disease. 2013.
- (34) Witters P, De Boeck K, Dupont L, Proesmans M, Vermeulen F, Servaes R, et al. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis* 2009;8(6):392-399.
- (35) Monti L, Manco M, Lo Zupone C, Latini A, D'Andrea ML, Alghisi F, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children. *Radiol Med* 2012;117(8):1408-1418.
- (36) Behrens CB, Langholz JH, Eiler J, Jenewein R, Naehrlich L, Fuchs K, et al. A pilot study of the characterization of hepatic tissue strain in children with cystic-fibrosis-associated liver disease (CFLD) by acoustic radiation force impulse imaging. *Pediatr Radiol* 2013;43(5):552-557.

Referencias Bibliográficas

- (37) Friedrich-Rust M, Schlueter N, Smaczny C, Eickmeier O, Rosewich M, Feifel K, et al. Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2013;12(5):431-439.
- (38) Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014;20(48):18131.
- (39) Baranova A, Lal P, Bilerdinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2011 Aug 17;11:91-230X-11-91.
- (40) Drenth JP, Montagnese S, Mannaerts I, Leite SB, Verhulst S, Claerhout S, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;62(4).
- (41) Cui X, Friedrich-Rust M, De Molo C, Ignee A, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF. Liver elastography, comments on EFSUMB elastography guidelines 2013. *World journal of gastroenterology: WJG* 2013;19(38):6329.
- (42) Sporea I, Şirli R, Bota S, Jurchiş A, Lie I, Popescu A. Hepatic Elastography Using Ultrasound Waves. ; 2012.
- (43) Palmeri ML, Nightingale KR. Acoustic radiation force-based elasticity imaging methods. *Interface Focus* 2011 Aug 6;1(4):553-564.
- (44) Paparo F, Corradi F, Cevasco L, Revelli M, Marziano A, Molini L, et al. Real-Time Elastography in the Assessment of Liver Fibrosis: A Review of Qualitative and Semi-quantitative Methods for Elastogram Analysis. *Ultrasound Med Biol* 2014;40(9):1923-1933.
- (45) Gheonea IA, Stoica Z, Bondari S. Differential diagnosis of breast lesions using ultrasound elastography. *Indian J Radiol Imaging* 2011 Oct;21(4):301-305.
- (46) Kwak JY, Kim E. Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances. *Ultrasonography* 2014;33(2):75.
- (47) Friedrich-Rust M, Ong M, Herrmann E, Dries V, Samaras P, Zeuzem S, et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Am J Roentgenol* 2007;188(3):758-764.
- (48) Selmi B, Engelmann G, Teufel U, El Sakka S, Dadrich M, Schenk J. Normal values of liver elasticity measured by real-time tissue elastography (RTE) in healthy infants and children. *Journal of Medical Ultrasonics* 2014;41(1):31-38.
- (49) Friedrich–Rust M, Ong M, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134(4):960-974. e8.

Referencias Bibliográficas

- (50) Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48(5):835-847.
- (51) Carrión JA. Utilidad del Fibroscan® para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterología y hepatología* 2009;32(6):415-423.
- (52) Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C, Pfister E, di Nanni A, Zapf A, et al. Application and Limitations of Transient Liver Elastography in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(1):109-113.
- (53) Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimallesvaran S, Basso M, Dhawan A. Transient Elastography Is a Useful Noninvasive Tool for the Evaluation of Fibrosis in Paediatric Chronic Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(1):72-76.
- (54) Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, et al. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011;106(12):2112-2120.
- (55) Nobili V, Monti L, Alisi A, Zupone CL, Pietrobattista A, Tomà P. Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease. *Pediatr Radiol* 2011;41(10):1232-1238.
- (56) Chongsrisawat V, Vejapipat P, Siripon N, Poovorawan Y. Transient elastography for predicting esophageal/gastric varices in children with biliary atresia. *BMC GASTROENTEROLOGY* 2011;11(1):41-41.
- (57) Alkhouri N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver International* 2013;33(1):79-85.
- (58) Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48(2):442-448.
- (59) Friedrich-Rust M, Zeuzem S, Herrmann E, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19(2):e212-e219.
- (60) Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 2013 09;33(8):1138-1147.
- (61) Sporea I, Sirli R, Bota S, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor A, Badea R, et al. Is ARFI elastography reliable for predicting fibrosis severity in chronic HCV hepatitis? *World J Radiol* 2011 Jul 28;3(7):188-193.

- (62) Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiol Med* 2010;115(6):889.
- (63) Popescu A, Sporea I, Sirli R, Bota S, Focsa M, Danila M, et al. The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason* 2011 Mar;13(1):33-37.
- (64) Hanquinet S, Rougemont A, Courvoisier D, Rubbia-Brandt L, Mcllin V, Tempia M, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 2013;43(5):545-551.
- (65) Marginean C, Marginean C. Elastographic assessment of liver fibrosis in children: A prospective single center experience. *Eur J Radiol* 2012;81(8):E870-E874.
- (66) Noruegas MJ, Matos H, Gonçalves I, Cipriano MA, Sanches C. Acoustic radiation force impulse-imaging in the assessment of liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 2012;42(2):201-204.
- (67) Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, Dahms J, Hermann F, Behrens C, et al. Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN* 2012;33(5):474-479.
- (68) Hanquinet S, Courvoisier D, Kanavaki A, Dhouib A, Anooshiravani M. Acoustic radiation force impulse imaging—normal values of liver stiffness in healthy children. *Pediatr Radiol* 2013;43(5):539-544.
- (69) Lee M, Kim M, Han K, Yoon C. Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur J Radiol* 2013;82(6):E290-E294.
- (70) Jessica R Leschied, Jonathan R Dillman, Jacob Bilhartz, Amer Heider, Ethan A Smith, M James Lopez. Shear wave elastography helps differentiate biliary atresia from other neonatal/infantile liver diseases. *Pediatr Radiol* 2015;45(3):366-375.
- (71) Shima H, Igarashi G, Wakisaka M, Hamano S, Nagae H, Koyama M, et al. Noninvasive acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for assessing the severity of fibrosis in the post-operative patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2012;28(9):869-872.
- (72) Tomita H, Hoshino K, Fuchimoto Y, Ebinuma H, Ohkuma K, Tanami Y, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for assessing graft fibrosis after pediatric living donor liver transplantation: a pilot study. *Liver Transplantation* 2013;19(11):1202-1213.

Referencias Bibliográficas

- (73) Bota S, Sporea I, Sirli R, Focsa M, Popescu A, Danila M, et al. Can ARFI elastography predict the presence of significant esophageal varices in newly diagnosed cirrhotic patients? *Ann Hepatol* 2012 07/20;11(4):519-525.
- (74) Cañas T, Fontanilla T, Miralles M, Maciá A, Malalana A, Román E. Normal values of spleen stiffness in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI): comparison between two ultrasound transducers. *Pediatr Radiol* 2015 03/22.
- (75) Fontanilla T, Canas T, Macia A, Alfageme M, Junquera C, Malalana A, et al. NORMAL VALUES OF LIVER SHEAR WAVE VELOCITY IN HEALTHY CHILDREN ASSESSED BY ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE IMAGING USING A CONVEX PROBE AND A LINEAR PROBE. *ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY* 2014;40(3):470-477.
- (76) Uchida H, Miyasaka M, Nosaka S, Kawagishi N, Kasahara M, Sakamoto S, et al. The degree of spleen stiffness measured on acoustic radiation force impulse elastography predicts the severity of portal hypertension in patients with biliary atresia after portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2015;50(4):559-564.
- (77) Tomita H, Tanami Y, Nakatsuka S, Ebinuma H, Saito H, Shinoda M, et al. Spleen stiffness measurements by acoustic radiation force impulse imaging after living donor liver transplantation in children: a potential quantitative index for venous complications. *Pediatr Radiol* 2015;45(5):658-666.
- (78) Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, et al. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol* 2012;81(12):4112-4118.
- (79) Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mössner J, et al. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(12):1458-1467.
- (80) Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, et al. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol* 2011;46(5):705-711.
- (81) Chang S, Kim MJ, Kim J, Lee MJ. Variability of shear wave velocity using different frequencies in acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography: a phantom and normal liver study. *Ultraschall Med* 2013 Jun;34(3):260-265.
- (82) Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, et al. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011;106(12):2112-2120.

Referencias Bibliográficas

- (83) Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ, Wedemeyer H, Malinski P, et al. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Digestive and Liver Disease* 2011;43(6):491-497.
- (84) Horster S, Mandel P, Zachoval R, Clevert DA. Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010;46(2-3):159-168.
- (85) Picó Aliaga SD, Muro Velilla D, García-Martí G, Sangüesa Nebot C, Martí-Bonmatí L. La elastografía mediante técnica Acoustic radiation force impulse es eficaz en la detección de fibrosis hepática en el niño. *Radiología* 2014.
- (86) Rifai K, Cornberg J, Bahr M, Mederacke I, Potthoff A, Wedemeyer H, et al. ARFI elastography of the spleen is inferior to liver elastography for the detection of portal hypertension. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 2011;32 Suppl 2:E24.
- (87) Karlas T, Lindner F, Tröltzsch M, Keim V. Assessment of spleen stiffness using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI): definition of examination standards and impact of breathing maneuvers. *Ultraschall Med* 2014 02;35(1):38-43.
- (88) Grgurevic I, Cikara I, Horvat J, Lukic I, Heinzl R, Banic M, et al. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis with Acoustic Radiation Force Impulse Imaging: Increased Liver and Splenic Stiffness in Patients with Liver Fibrosis and Cirrhosis. *ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN* 2011;32(2):160-166.
- (89) Tapper EB, Cohen EB, Patel K, Bacon B, Gordon S, Lawitz E, et al. Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10(8):932-937. e1.
- (90) D'Onofrio M, Gallotti A, Mucelli RP. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver. *Am J Roentgenol* 2010;195(1):132-136.

ANEXOS

ANEXO I

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO

**D^a. CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ, SECRETARIA DEL COMITÉ ETICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA
DE HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID**

CERTIFICA

Que dicho Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

**“ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA
MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS SANOS.”**

del que es Investigador Principal Dña. Teresa Fontanilla, considerando que su
planteamiento global es aceptable desde el punto de vista metodológico y ético.
Acta nº 278 de fecha 25/06/12.

En Majadahonda, a 11 de junio de 2012

 Hospital Universitario
Puerta de Hierro
Majadahonda
SaludMadrid
 Comunidad de Madrid
Comité Ético de Investigación
Clínica

Fdo.: Dra. Avendaño Solá
Secretaria del CEIC

ANEXO II

***CONSENTIMIENTO INFORMADO
ELASTOGRAFÍA NIÑOS SANOS***

HOJA DE INFORMACION PARA LOS PADRES O TUTORES LEGALES

Título del estudio: ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS SANOS

Código del protocolo: ARFI 2012-2014

PROMOTOR: DRA. María Miralles Molina

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. Teresa Fontanilla Echeveste

CENTRO: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a que su hijo(a) sea incluido(a). El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro de acuerdo a la legislación vigente (Ley de Investigación Biomédica del 3 de julio 2007)

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su hijo participe en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que la participación de su hijo en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Las enfermedades hepáticas en los niños incluyen un amplio espectro de causas, víricas, metabólicas, autoinmunes, etc. Muchas de estas enfermedades pueden hacerse crónicas y complicarse con fibrosis hepática. La fibrosis disminuye la elasticidad del hígado, y es la causa de la aparición de complicaciones graves como la hipertensión portal, ascitis y las varices esofágicas. Hasta ahora, el método más aceptado para conocer el grado de fibrosis es la biopsia, que es una prueba realizada por punción percutánea o quirúrgica para obtener una muestra del hígado y analizarla microscópicamente.

La elastografía ARFI es una técnica nueva, capaz de valorar la elasticidad/fibrosis hepática mediante el análisis del comportamiento del tejido con ultrasonidos, sin necesidad de punción ni intervención quirúrgica.

Durante el estudio se realizarán, las siguientes evaluaciones:

- Ecografía convencional y Doppler del hígado y bazo.
- Elastografía ARFI con toma estudio de la elasticidad guiada por ecografía del lóbulo derecho e izquierdo hepáticos y del bazo.
- Toma de medidas antropométricas: edad, altura e índice de masa corporal
- No se requiere análisis de sangre ni de orina

El tiempo total estimado de la evaluación será de unos 30 minutos.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Promovemos este estudio porque es necesario establecer correctamente los valores normales que sirvan de referencia con los casos patológicos.

Con su colaboración se podrán establecer dichos valores: es necesario un número considerable de niños normales de diferentes edades y pesos para que el estudio sea útil.

Toda esta información podrá mejorar el cuidado futuro de los niños con una alteración hepática evitando las intervenciones más invasivas.

Para evitarle molestias a su hijo(a), nosotros intentaremos que las exploraciones se realicen de la forma más fluida posible.

La elastografía de imagen y cuantificación (ARFI) está exenta de radiación y es inocua para cualquier persona. Aceptada por la FDA como prueba no invasiva, no se han demostrado efectos secundarios en las frecuentes utilizadas en el diagnóstico.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al R.D. 1720/2007, que aprueba el reglamento de desarrollo de la mencionada ley. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Personas de contacto

Si tiene alguna pregunta acerca de la participación en este estudio, puede preguntar a la Dra. María Miralles Molina en el teléfono 911717570.

También puede contactar con ella en cualquier momento para conocer cualquier dato sobre el estudio

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES O TUTORES
LEGALES**

**Título del estudio: ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI):
ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS SANOS**

Código del protocolo: ARFI 2012-2014

PROMOTOR: Dra. María Miralles Molina

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Teresa Fontanilla Echeveste

CENTRO: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

7. Yo, D/Dña.....(nombre y apellidos
del padre/madre o tutor), con domicilio en
.....y DNI
nº..... declaro que

He leído la hoja de información que me han entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....

(Nombre del investigador)

Por el presente consiento que mi hijo/a(nombre y
apellidos) participe en el mencionado estudio.

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Voluntariamente

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Firma del padre/madre/tutor:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS NIÑOS ENTRE 12-17 AÑOS

Título del estudio: ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS SANOS

Código del protocolo: ARFI 2012-2014

PROMOTOR: Dra. María Miralles Molina

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Teresa Fontanilla Echeveste

CENTRO: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Este formulario puede contener palabras o información que no entiendes, pregunta al equipo médico del registro que te explique lo que no comprendas.

INTRODUCCION

Queremos informarte sobre el estudio de investigación en el que te proponemos participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente (Hospital Universitario Puerta de Hierro) organismo que revisa y aprueba todos los estudios de investigación clínica del hospital.

8. Nuestra intención es que recibas la información suficiente para que puedas decidir si quieres o no participar en el estudio. Debes leer esta hoja informativa con atención y nosotros te aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Si estás de acuerdo deberás firmar el documento que aparece al final de estas hojas de información llamado "asentimiento". Además, tus padres también son informados y deben firmar que están de acuerdo con tu participación en el estudio.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

9. Tu participación en el estudio es voluntaria y puedes decidir no participar o cambiar tu decisión y retirarte del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en tu tratamiento habitual.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Las enfermedades del hígado en los niños se producen por muchas causas: infecciones, alteraciones del metabolismo... etc. Muchas de estas enfermedades pueden hacer que el hígado se vuelva más duro (fibrótico), y que aparezcan complicaciones graves para la salud. Hasta ahora, se estudiaba la elasticidad hepática realizando una punción a través de la piel para obtener una muestra del hígado y analizarlo al microscopio.

La elastografía ARFI es una técnica nueva, capaz de valorar la dureza hepática mediante el análisis del comportamiento del tejido con ecografía, sin necesidad de pinchar a través de la piel.

La ecografía es una técnica de diagnóstico, que permite ver los órganos y estructuras internas del cuerpo (corazón, hígado, riñones, bazo...). Utiliza ondas sonoras que no perjudican a la salud y en ningún caso produce dolor.

El médico maneja un pequeño aparato que apoya sobre tu piel llamado transductor. El transductor emite las ondas sonoras que el médico dirige al órgano que quiere estudiar. La información es procesada por un ordenador que la convierte en imágenes.

Durante el estudio se estudiará el hígado y el bazo mediante:

- Ecografía convencional y Doppler del hígado y bazo.
- Elastografía ARFI con toma estudio de la elasticidad guiada por ecografía del lóbulo derecho e izquierdo hepáticos y del bazo.
- Toma de medidas antropométricas: edad, altura e índice de masa corporal
- No se requiere análisis de sangre ni de orina

El tiempo total estimado de la evaluación será de unos 30 minutos

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Realizamos este estudio porque es necesario conocer los valores en niños normales, para que sirvan de referencia en niños enfermos.

Con tu colaboración se podrán establecer dichos valores: es necesario un número considerable de niños sanos de diferentes edades y pesos para que el estudio sea útil.

Toda esta información podrá mejorar el cuidado futuro de los niños con una alteración del hígado.

Para evitarte molestias, nosotros intentaremos que las exploraciones se realicen de la forma más rápida posible.

La elastografía de imagen y cuantificación (ARFI) no tiene radiación ionizante y no produce ningún daño. Ha sido aceptada por la Food and Drug Administration (FDA) como prueba no perjudicial, y no se han demostrado efectos secundarios en su uso para el diagnóstico.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al R.D. 1720/2007, que aprueba el reglamento de desarrollo de la mencionada ley. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del

estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si decides retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Personas de contacto

Si tiene alguna pregunta acerca de la participación en este estudio, puede preguntar a la Dra. María Miralles Molina en el teléfono 911717570.

También puede contactar con ella en cualquier momento para conocer cualquier dato sobre el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO Y ASENTIMIENTO DEL MENOR (SI PROCEDE)

Título del estudio: ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS SANOS

Código del protocolo: ARFI 2012-2014

PROMOTOR: Dra. María Miralles Molina

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Teresa Fontanilla Echeveste

CENTRO: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

He tenido tiempo para pensar en la posibilidad de participar en este estudio.

He leído y he podido hacer preguntas sobre el estudio.

Que puedo abandonar el registro en cualquier momento y no tengo que dar ninguna explicación.

Que si tengo preguntas sobre el estudio después de mi inclusión, puedo preguntar a mi médico del programa.

Que mi historia médica puede ser revisada en cualquier momento por los responsables y colaboradores del estudio, el Comité Ético de Investigación Clínica y por las agencias reguladoras.

Que mis informes serán confidenciales pero que no se puede garantizar confidencialidad absoluta.

Al firmar este formulario, no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales.

Voy a recibir una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento.

Nombre del menor (mayúsculas)

Firma del menor: _____ Fecha: _____

Nombre del responsable del proyecto

Firma del responsable del proyecto _____ Fecha: _____

ANEXO III

Consentimiento informado de la extracción de sangre del cordón umbilical.

HOJA DE INFORMACION PARA LOS PADRES O TUTORES LEGALES

Título del estudio: ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS SANOS

Código del protocolo: ARFI 2012-2014

PROMOTOR: DRA. María Miralles Molina

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. Teresa Fontanilla Echeveste

CENTRO: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a que su hijo(a) sea incluido(a). El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro de acuerdo a la legislación vigente (Ley de Investigación Biomédica del 3 de julio 2007)

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su hijo participe en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que la participación de su hijo en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Las enfermedades hepáticas en los niños incluyen un amplio espectro de causas, víricas, metabólicas, autoinmunes, etc. Muchas de estas enfermedades pueden hacerse crónicas y complicarse con fibrosis hepática. La fibrosis disminuye la elasticidad del hígado, y es la causa de la aparición de complicaciones graves como la hipertensión portal, ascitis y las varices esofágicas. Hasta ahora, el método más aceptado para conocer el grado de fibrosis es la biopsia hepática, que es una prueba realizada por punción percutánea o quirúrgica para obtener una muestra del hígado y analizarla microscópicamente.

La elastografía ARFI es una técnica nueva, guiada por ecografía e inocua, capaz de valorar la elasticidad/fibrosis hepática, sin necesidad de punción ni intervención quirúrgica.

Para poder incluir a su hijo(a) en este estudio, antes debemos:

- Evaluar con análisis de sangre la función hepática.

Para ello, la técnica más sencilla y no invasiva, consiste en analizar la sangre del cordón umbilical tras el parto.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Con su colaboración se podrán establecer los valores normales de elasticidad hepática mediante la técnica ARFI. Para que el estudio tenga validez, es necesario un número considerable de niños sanos recién nacidos.

Toda esta información podrá mejorar el cuidado futuro de los niños con una alteración hepática evitando las intervenciones más invasivas.

Si su hijo(a) queda incluido(a) en el protocolo, tendrá el beneficio de la detección precoz de alteraciones hepáticas (si las hubiere), incluso sin la existencia de síntomas o signos externos en el momento actual.

El análisis de sangre del cordón no supondrá ninguna molestia para usted ni su hijo(a), ya que no es procedimiento invasivo. Se realiza al finalizar el parto, cuando el cordón ya se ha cortado. El análisis de la sangre del cordón sólo será utilizado para este fin.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al R.D. 1720/2007, que aprueba el reglamento de desarrollo de la mencionada ley. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Personas de contacto

Si tiene alguna pregunta acerca de la participación en este estudio, puede preguntar a la Dra. María Miralles Molina en el teléfono 911717570.

También puede contactar con ella en cualquier momento para conocer cualquier dato sobre el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES O TUTORES LEGALES

Título del estudio: ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS SANOS

Código del protocolo: ARFI 2012-2014

PROMOTOR: Dra. María Miralles Molina

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Teresa Fontanilla Echeveste

CENTRO: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

10. Yo, D/Dña,.....(nombre y apellidos del padre/madre o tutor), con domicilio eny DNI nº..... declaro que

He leído la hoja de información que me han entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....

(Nombre del investigador)

Por el presente consiento que mi hijo/a(nombre y apellidos) participe en el mencionado estudio.

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Voluntariamente

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Firma del padre/madre/tutor:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

ANEXO IV

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA HOSPITAL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. ^a Julia Asensio Antón, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador principal para que se realice el proyecto de investigación, código interno: **R-0027/15**, titulado: **"ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA"**, y considera que:

El Proyecto de Investigación se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, la Orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

La aprobación del proyecto de investigación incluye la siguiente documentación:

- Protocolo. Versión 2 2015-2016.
- Hoja de información y consentimiento informado para los padres o tutores legales. Versión 2, 2015-2016.
- Hoja de información y consentimiento/asentimiento del menor (si procede) para los niños entre 12-17 años. Versión 2, 2015-2016.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el proyecto de investigación.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Por tanto, este Comité acepta que dicho proyecto de investigación, sea realizado en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús por la Dra. Teresa Cañas Maciá, Médico especialista en Radiodiagnóstico, como investigadora principal.

Lo que firmo en Madrid a 2 de julio de 2015.


Fdo.: Julia Asensio Antón

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Manuel Ramírez Orellana, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.

CERTIFICA

Que el proyecto de investigación, código interno: **R-0027/15**, titulado: **"ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA"**, y cuya investigadora principal es la Dra. Teresa Cañas Maciá, ha sido **APROBADO, Acta 07/15 de 2 de julio**.

Que en la fecha de aprobación de dicho proyecto de Investigación, la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente: Dra. Julia Asensio Antón
Vicepresidente: Dra. María Ángeles García Teresa
Secretario: Dr. Manuel Ramírez Orellana
Vocales: Dr. Javier Álvarez-Coca González
D. Eduardo Asensi Pallarés
D^a Lourdes Chocarro González
Dra. Silvia Martín Prado
Dr. Juan Carlos Molina Cabañero
D. Pablo Montalvo Rebuelta
Dra. M^a Dolores Ochoa Mazarro
Dr. Joaquín Otero de Becerra
Dra. Beatriz Pérez Gorricho

Que en las reuniones en las que se ha evaluado este protocolo existía quórum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este CEIC ha sido acreditado por la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo, a petición del investigador principal, en Madrid a 2 de julio de 2015.

Fdo.: Manuel Ramírez Orellana



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. ^a Margarita González Grande, Gerente del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica:

CERTIFICA

Que conoce el proyecto de investigación, código interno: **R-0027/15**, titulado: **"ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA"**, y que será realizado por la Dra. Teresa Cañas Maciá, Médico especialista en Radiodiagnóstico, como investigadora principal.

Que acepta la realización de dicho proyecto de investigación en este centro.

Lo que firmo en Madrid a 2 de julio de 2015.



Fdo.: Margarita González Grande

N.I.F.: Q 2887003-J

ANEXO V

***CONSENTIMIENTO INFORMADO
ELASTOGRAFÍA NIÑOS CON FIBROSIS
QUÍSTICA***

HOJA DE INFORMACION PARA LOS PADRES O TUTORES LEGALES

Título del estudio: ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

Código del protocolo: ARFI 2015-2016

PROMOTOR: DRA. Gloria Gómez Mardones

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. Teresa Cañas Maciá

CENTRO: Hospital Universitario Niño Jesús

Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a que su hijo(a) sea incluido(a). El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Niño Jesús de acuerdo a la legislación vigente (Ley de Investigación Biomédica del 3 de julio 2007)

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su hijo participe en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

El diagnóstico de enfermedad hepática asociada a fibrosis quística es difícil. Hasta ahora, la manera más fiable de estudiar el hígado es la biopsia, que es una prueba en la que mediante punción se obtiene una muestra del hígado y se analiza al microscopio. Es una prueba invasiva con riesgos, por lo que su uso está limitado a pacientes concretos. De manera general, el estudio hepático de pacientes con fibrosis quística se realiza con ecografía y análisis de sangre. Sin embargo, estas pruebas no son muy sensibles y podemos infradiagnosticar la enfermedad. Por este motivo es importante investigar técnicas nuevas que aporten información sobre el hígado.

La elastografía ARFI es una técnica nueva, que estudia el hígado. Está incorporada en el ecógrafo y no es invasiva. La elastografía estudia la rigidez, y se basa en el principio de que cuando el hígado está afectado es más duro. Mientras se realiza la ecografía convencional el operador elige el área del hígado donde quiere estudiar la rigidez y ahí toma la medida.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que la participación de su hijo en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La elastografía ARFI es una técnica nueva, capaz de valorar la elasticidad/fibrosis hepática mediante el análisis del comportamiento del tejido con ultrasonidos, sin necesidad de punción ni intervención quirúrgica.

Para el estudio citaremos a su hijo/a para una ecografía que tiene incorporada la técnica de elastografía. Se realizarán las siguientes evaluaciones:

-Ecografía convencional y Doppler.

- Elastografía ARFI con toma estudio de la elasticidad guiada por ecografía del lóbulo derecho hepático y del bazo.
- Toma de medidas antropométricas: edad, altura e índice de masa corporal
- Análisis de sangre

El tiempo total estimado de la evaluación será de unos 30 minutos.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Promovemos este estudio porque ayudará al diagnóstico de enfermedad hepática asociada a fibrosis quística, mediante una técnica no invasiva.

Si su hijo/a participa en este estudio tendremos más información sobre el estado de su hígado, que puede ayudar a su médico en el manejo de la enfermedad

Toda esta información podrá mejorar el cuidado futuro de los niños con una alteración hepática evitando las intervenciones más invasivas, o estableciendo unas indicaciones más exactas.

La elastografía de imagen y cuantificación (ARFI) está exenta de radiación y es inocua para cualquier persona. Aceptada por la FDA como prueba no invasiva, no se han demostrado efectos secundarios en las frecuentes utilizadas en el diagnóstico.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al R.D. 1720/2007, que aprueba el reglamento de desarrollo de la mencionada ley. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Personas de contacto

Si tiene alguna pregunta acerca de la participación en este estudio, puede preguntar a la Dra. Gloria Gómez Mardonesen el teléfono 91.

También puede contactar con ella en cualquier momento para conocer cualquier dato sobre el estudio.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES O TUTORES
LEGALES**

Título del estudio: ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

Código del protocolo: ARFI 2015-2016

PROMOTOR: DRA. Gloria Gómez Mardones

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. Teresa Cañas Maciá

CENTRO: Hospital Universitario Niño Jesús

Yo, D/Dña,.....(nombre y apellidos del padre/madre o tutor),

con domicilio eny DNI

nº..... declaro que

He leído la hoja de información que me han entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....
(Nombre del investigador)

Por el presente consiento que mi hijo/a

.....(nombre y apellidos) participe en el mencionado estudio.

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Voluntariamente

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Firma del padre/madre/tutor:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha:

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS NIÑOS ENTRE 12-17 AÑOS

Título del estudio: ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

Código del protocolo: ARFI 2015-2016

PROMOTOR: DRA. Gloria Gómez Mardones

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. Teresa Cañas Maciá

CENTRO: Hospital Universitario Niño Jesús

Este formulario puede contener palabras o información que no entiendes, pregunta al equipo médico del registro que te explique lo que no comprendas.

INTRODUCCION

Queremos informarte de la realización sobre un estudio de investigación en el que se te propone participar.

Queremos que entiendas en qué consiste este estudio para que decidas si quieres o no participar. Para ello, lee esta hoja con atención y si tienes alguna pregunta no dudes en plantearla. Si cuando termines de leer quieres participar en el estudio, tendrás que firmar en la última hoja. Además, tus padres también van a estar informados y también tienen que firmar que están de acuerdo con tu participación.

Los pacientes con fibrosis quística pueden tener afectado el hígado, pero es difícil saber qué pacientes están afectados. Hasta ahora, la manera más fiable de estudiar el hígado es mediante la biopsia, que es una prueba en la que con una punción se obtiene una muestra del hígado y se analiza al microscopio. Como es una prueba que puede tener riesgos de sangrado, intenta realizarse lo menos posible, sólo en casos muy seleccionados. A la mayoría de los pacientes se les controla con ecografía y análisis de sangre, pero con estas pruebas, podemos no estar haciendo un correcto diagnóstico del hígado. Por eso es importante investigar en técnicas nuevas que aporten información sobre el hígado.

La elastografía ARFI es una técnica nueva, que estudia el hígado. Está incorporada al aparato de ecografía, y no necesita punción. La elastografía estudia la rigidez, y se basa en la idea de que cuando el hígado está afectado es más duro. Mientras se realiza la ecografía convencional (normal) elegimos la zona del hígado que queremos estudiar y ahí tomamos la medida de la rigidez.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debes saber que tu participación es voluntaria y puedes decidir no participar o retirarte del estudio en cualquier momento

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Para este estudio te citaremos para una ecografía como la que te haces en los controles rutinarios. La diferencia será que el ecógrafo tendrá incorporada la técnica de elastografía. El tiempo de la prueba será de aproximadamente 30 min.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

La elastografía, al estar en el ecógrafo, es una técnica que no tiene radiación y no tiene efectos secundarios.

Si participas en este estudio tendremos más información sobre cómo está tu hígado, lo que puede ayudar a tu médico a decidir qué tratamiento te beneficia.

Personas de contacto

Si tiene alguna pregunta acerca de la participación en este estudio, puede preguntar a la Dra. Gloria Gómez Mardonesen el teléfono

También puede contactar con ella en cualquier momento para conocer cualquier dato sobre el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO Y ASENTIMIENTO DEL MENOR (SI PROCEDE)

Título del estudio: ELASTOGRAFÍA DE IMAGEN Y CUANTIFICACIÓN (ARFI): ESTUDIO DE LA MEDIDA DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

Código del protocolo: ARFI 2015-2016

PROMOTOR: DRA. Gloria Gómez Mardones

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. Teresa Cañas Maciá

CENTRO: Hospital Universitario Niño Jesús

He tenido tiempo para pensar en la posibilidad de participar en este estudio.

He leído y he podido hacer preguntas sobre el estudio.

Que puedo abandonar el registro en cualquier momento y no tengo que dar ninguna explicación.

Que si tengo preguntas sobre el estudio después de mi inclusión, puedo preguntar a mi médico del programa.

Que mi historia médica puede ser revisada en cualquier momento por los responsables y colaboradores del estudio, el Comité Ético de Investigación Clínica y por las agencias reguladoras.

Que mis informes serán confidenciales pero que no se puede garantizar confidencialidad absoluta.

Al firmar este formulario, no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales.

Voy a recibir una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento.

Nombre del menor(mayúsculas)

Firma del menor:_____ Fecha:

Nombre del responsable del proyecto

Firma del responsable del proyecto _____ Fecha:

ANEXO VI
PREMIO PHILIPS

LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ULTRASONIDOS (SECCIÓN DE LA S.E.R.A.M.)

y

PHILIPS IBÉRICA, S.A.U., Cuidado de la Salud

tribuyen el honor de conceder el

Premio Philips de Ultrasonografía

en su vigésima séptima edición, a la

Dra. Teresa Cañas Maciá

por su excelente trabajo sobre:

**"Valores normales de elasticidad hepática y esplénica en niños
sanos mediante elastografía tipo ARFI"**

Madrid, 26 de Abril de 2015

Dr. D. Pedro García González
Presidente Sociedad Española de Ultrasonidos

D. Ignacio López Parrilla
Secretario del Tribunal